



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**Alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como  
factor de riesgo**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en  
Laboratorio Clínico**

**Autores:**

**Jonathan Israel Amores Garzón**

**Kevin Jhoey Mena Morocho**

**Tutor:**

**MsC. Yisela Carolina Ramos Campi**

**Riobamba, Ecuador. 2025**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Jonathan Israel Amores Garzón, con cedula de ciudadanía 0550107437 y Mena Kevin Jhoey Mena Morocho, con cédula de ciudadanía 1501106825, autores del trabajo de investigación titulado: Alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autores de la obra referida será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 26 de mayo de 2026.



Jonathan Israel Amores Garzón

C.I: 0550107437



Mena Morocho Kevin Jhoey

C.I: 1501106825

## **DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR**

Quien suscribe MsC. Yisela Carolina Ramos Campi catedrática adscrita a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado Alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo, bajo la autoría de Jonathan Israel Amores Garzón; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los días 18 días del mes de mayo de 2026



---

MsC. Yisela Carolina Ramos Campi

C.I: 1201790456

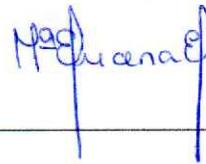
## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo, presentado por Jonathan Israel Amores Garzón, con cédula de identidad número 0550107437, Kevin Jhoey Mena Morocho, con cédula de identidad número 1501106825, bajo la tutoría de MsC. Yisela Carolina Ramos Campi; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 26 de mayo de 2026.

PhD. María Lucena

**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Mgs. Ximena Robalino

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



MsC. Katherine Caiza

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**





# CERTIFICACIÓN

Que, **Amores Garzón Jonathan Israel** con CC: **0550107437** y **Mena Morocho Kevin Jhoey** estudiantes de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**Alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo**", cumple con el 11 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 14 de mayo de 2026



MsC. Yisela Carolina Ramos Campi  
**TUTORA**

## **DEDICATORIA**

*A Dios, por la sabiduría, la fortaleza y la fe que me ha brindado en cada paso del camino. A mis padres, Franklin Amores y Fanny Garzón, por ser el pilar inquebrantable de mi vida, por su amor incondicional, sus sacrificios silenciosos y por haberme inculcado el valor de la perseverancia y la educación. Sin su apoyo constante, esta meta no habría sido posible. A mis hermanos, Erika Amores y María Amores y Lenin Amores, por ser mis primeros maestros y compañeros de vida.*

### **Jonathan Israel Amores Garzón**

*Dedico este trabajo de investigación a Dios, quien me ha sostenido en cada desafío y me ha brindado la fuerza y la claridad necesarias para avanzar en este camino académico.*

*A mis padres, Ana Morocho y Domingo Mena, con cuyo amor, valores y esfuerzo han sido el fundamento sobre el cual he construido cada uno de mis sueños. A mis hermanos, por ser mi apoyo constante, mi inspiración y mi motivo para esforzarme cada día más.*

*A mi hijo Eden Ezequiel, cuyo amor y presencia han sido la mayor bendición de mi vida y la fuerza que impulsa cada uno de mis pasos.*

### **Kevin Jhoey Mena Morocho**

## **AGRADECIMIENTO**

*A la Universidad Nacional de Chimborazo por haberme brindado la plataforma y la formación académica de excelencia que me permitieron alcanzar este nivel de especialización. Mi más sincero y profundo agradecimiento a mi tutora, MsC. Yisela Carolina Ramos Campi, por su invaluable guía, su paciencia inagotable y su compromiso constante con la calidad de esta investigación. Sus conocimientos expertos, críticas constructivas y el tiempo dedicado a revisar cada borrador fueron fundamentales para moldear el presente trabajo.*

*A mi compañero de tesis Kevin Jhoey Mena Morocho, por su apoyo constante, rigor científico, su ética de trabajo y tu invaluable aporte a esta investigación.*

**Jonathan Israel Amores Garzón**

*Expreso mi sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Chimborazo por permitir desarrollarme profesionalmente. A mis docentes, por su dedicación y por transmitir con generosidad sus valiosos conocimientos.*

*A mi compañero de tesis, Jonathan Amores, por su compromiso durante todo este proceso.*

*Y a mi tutora, MsC. Yisela Carolina Ramos Campi, por su acompañamiento constante, su orientación experta y su entrega, que fueron esenciales para la culminación de este trabajo.*

**Kevin Jhoey Mena Morocho**

## ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
El cáncer de cuello uterino .....	17
Epidemiología .....	19
Progresión Histopatológica de la Neoplasia Cervical .....	20
Alteraciones celulares observadas en la citología cervical .....	21
Cambios citológicos asociados a infección por VPH.....	21
Alteraciones nucleares en citología cervical .....	22
Cambios citoplasmáticos.....	24
Histología Normal del Cuello Uterino .....	24
Exocérvix .....	24
Endocérvix .....	25
La Zona de transformación .....	26
Lesión Precursora: Displasia Cervical (LIE) .....	26
Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado L-SIL .....	27
Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado H-SIL .....	27
Cáncer Cervical Invasivo: Características citológicas .....	27
Presentación Clínica de las Lesiones Precursoras.....	28
Cuadro Clínico en Etapas Avanzadas .....	28
Factores de riesgo.....	29
Factor Primario: Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH).....	30
Co-factores Reproductivos y Conductuales .....	31
Co-factores de Inmunodeficiencia .....	31
Patogenia/fisiopatología .....	31
Mecanismo de Infección por el VPH .....	32

Toma de muestra .....	33
Citología Exfoliativa (Papanicolaou) .....	34
Importancia de la citología cervical en la detección temprana del cáncer .....	37
Interpretación Citológica según la Clasificación de Bethesda .....	37
Inmunohistoquímica para Biomarcadores de Progresión.....	39
Colposcopia.....	39
Tratamiento .....	39
Prevención.....	39
El Tabaquismo como Co-factor Fisiopatológico .....	41
Impacto del tabaquismo en el epitelio cervical .....	44
Estrés oxidativo inducido por el tabaco .....	44
Efecto Mutagénico de los Metabolitos.....	44
Impacto en la Respuesta Inmunológica.....	45
Asociación entre tabaquismo y cáncer de cuello uterino .....	46
El Co-factor Central: Tabaquismo .....	47
Tabaquismo como cofactor en la persistencia y regresión de lesiones cervicales .....	48
Impacto del tabaquismo en mujeres con VPH de alto riesgo 16 y 18.....	49
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....	49
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	55
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	75
BIBLIOGRAFÍA .....	76
ANEXOS .....	87

## **ÍNDICE DE TABLAS.**

Tabla 1 Tipos de alteraciones celulares en citologías cervicales reportadas.....	55
Tabla 2. Mecanismos del daño celular inducido por el tabaquismo en epitelio cervical ....	63
Tabla 3. Asociación entre tabaquismo y alteraciones celulares en citologías cervicales ....	69

## RESUMEN

El tabaquismo constituye un importante factor de riesgo para la salud de las mujeres, debido a que el humo del tabaco contiene numerosos compuestos tóxicos y carcinógenos capaces de afectar las células del cuello uterino, favoreciendo la aparición de alteraciones citológicas y aumentando el riesgo de desarrollar neoplasias cervicales detectables mediante la prueba de Papanicolaou. El presente estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre el tabaquismo y las alteraciones citológicas cervicales asociadas a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) mediante la revisión de evidencia científica reciente. Se realizó una investigación de tipo bibliográfica basada en el análisis de literatura especializada obtenida de diversas bases de datos académicas mediante el uso de operadores booleanos y palabras clave relacionadas con tabaquismo, VPH y citología cervical. La población estuvo conformada por 47 documentos académicos, de los cuales, tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó una muestra de 18 artículos relevantes para el desarrollo del estudio. Los resultados evidenciaron que las alteraciones citológicas más frecuentes corresponden a células escamosas atípicas de significado indeterminado, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, además de procesos inflamatorios y distintos grados de neoplasia intraepitelial cervical. Asimismo, se determinó que el tabaquismo favorece el daño celular del epitelio cervical mediante estrés oxidativo, daño del ácido desoxirribonucleico y disminución de la respuesta inmunológica local, facilitando la persistencia del VPH y la progresión de lesiones cervicales. En conclusión, existe una relación entre el tabaquismo y el aumento del riesgo de alteraciones citológicas cervicales.

**Palabras claves:** Tabaquismo, citología, cáncer, inmune, alteraciones, cérvix.

## ABSTRACT

Smoking is a significant risk factor for women's health. Tobacco smoke contains many toxic and carcinogenic compounds. These can affect cervical cells, promote cytological abnormalities, and increase the risk of cervical neoplasms detectable by the Pap test. This study aimed to analyze the relationship between smoking and cervical cytological abnormalities associated with human papillomavirus (HPV) infection by reviewing recent scientific evidence. A literature review was conducted. Specialized literature was retrieved from various academic databases using Boolean operators and keywords related to smoking, HPV, and cervical cytology. The population comprised 47 academic documents. After applying inclusion and exclusion criteria, a sample of 18 relevant articles was selected. The results showed that the most frequent cytological abnormalities were atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). Inflammatory processes and varying degrees of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were also observed. Furthermore, it was determined that smoking promotes cell damage in the cervical epithelium through oxidative stress, DNA damage, and a decreased local immune response. This facilitates HPV persistence and the progression of cervical lesions. In conclusion, there is a relationship between smoking and an increased risk of cervical cytological abnormalities.

**Keywords:** Smoking, cytology, cancer, immune, abnormalities, cervix.



**Reviewed by:**

Mgs. Jessica María Guaranga Lema

**ENGLISH PROFESSOR**

C.C. 0606012607

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco en el ámbito de las alteraciones citológicas constituye un importante factor de riesgo que afecta tanto el surgimiento como la evolución de lesiones precursoras cervicales, infecciones asociadas y casos más severos de cáncer invasivo <sup>1</sup>. La relación entre el consumo de tabaco y el cáncer de cuello uterino ha sido objeto de investigación durante varias décadas, y la evidencia acumulada demuestra una conexión compleja y multifacética <sup>2</sup>. La relación encontrada del tabaquismo y el cáncer de cérvix se basa en los efectos negativos de los componentes del humo del tabaco que incluyen una variedad de carcinógenos, sustancias irritantes y la nicotina <sup>3</sup>.

En el ámbito de la salud femenina, fumar juega un papel importante en la causa del cáncer cervical, especialmente para aquellos con infección por VPH de alto riesgo. La epidemiología demuestra que el consumo de tabaco, tanto en cantidad como en duración, aumenta el riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, incluso cuando se consideran otras cosas como la exposición al VPH y otros riesgos <sup>4</sup>.

El cáncer de cuello uterino se encuentra entre los cuatro tipos de cáncer más frecuentes en mujeres a nivel global, con 570 .000 diagnósticos cada año. Es uno de los cinco tipos de cáncer que se pueden prevenir y que ocasiona un alto número de muertes prematuras. La causa más probable es una infección persistente y no tratada del VPH, siendo un virus muy común que se transmite sexualmente, siendo los tipos 16 y 18 responsables del 70% de las lesiones malignas. En una persona con un sistema inmunológico competente, estas cepas oncogénicas tardan aproximadamente de 15 a 20 años en desarrollarse hasta convertirse en cáncer <sup>5</sup>.

En 2022, un total de 94 % de las 350.000 muertes producidas por cáncer cervical se produjeron en países de bajos recursos y de ingresos medianos. Estas variaciones locales se muestran como injustas al no recibir vacunas, no contar con la posibilidad de diagnóstico y recibir tratamiento <sup>6</sup>.

A nivel mundial, el tabaquismo continúa siendo uno de los principales riesgos prevenibles para la salud pública, al estar asociado con enfermedades cardiovasculares, respiratorias

y diversos tipos de cáncer. En Europa, la epidemia del tabaquismo representa una importante amenaza sanitaria y es responsable de aproximadamente 700.000 muertes anuales. Aunque la prevalencia ha disminuido en las últimas dos décadas gracias a políticas de control, esta región aún mantiene una de las tasas más altas de consumo a nivel mundial (29 %)<sup>6</sup>.

En Asia, donde se concentra una gran proporción de fumadores debido a su elevada densidad poblacional, el tabaquismo genera una considerable carga de enfermedad y mortalidad prematura. En África, el consumo de tabaco ha mostrado un crecimiento progresivo, favorecido por la expansión de la industria tabacalera y regulaciones menos estrictas. En Norteamérica, las campañas de prevención han logrado reducir el consumo, pero el tabaquismo sigue siendo una causa relevante de enfermedades crónicas y muertes evitables. En América Latina, pese a los avances en políticas sanitarias, continúa afectando de manera importante a la población, especialmente a jóvenes y mujeres<sup>6</sup>.

En diversos países de América Latina, las tasas de incidencia de cáncer cervicouterino se mantienen elevadas. Paraguay destaca con cifras críticas debido a la baja cobertura de tamizaje y su contexto socioeconómico de bajos ingresos. En México y Perú, aunque la incidencia es similar, se han reportado variaciones asociadas a la modificación de estrategias de diagnóstico y tratamiento<sup>7</sup>.

Por su parte, Guatemala presenta una tasa de 22,3 por cada 100.000 habitantes, atribuida principalmente a la falta de acceso a centros de salud. En Bolivia, la incidencia es de 21 por cada 100.000 mujeres, país que ha implementado la vacunación contra el VPH como medida de control. En contraste, Colombia y Cuba reportan incidencias menores en comparación con el resto de la región, debido a mejores condiciones de vida y al fortalecimiento de sus programas de salud pública<sup>7</sup>.

Ecuador se encuentra entre los países con una elevada tasa de incidencia del cáncer de cuello de útero que representa el 1,5 % de riesgo de mortalidad para las mujeres entre 0 a 74 años, esto implicó, además, una tasa de incidencia del 29 % por cada 100 mil habitantes de la población femenina en el país. El cáncer afecta con mayor frecuencia a mujeres en una edad comprendida entre los 45 y 64 años<sup>8</sup>.

En 2021, se realizó un estudio descriptivo con corte trasversal a 174 mujeres de 30 años de edad acudieron a la consulta en el Instituto del Cáncer Sociedad de la Lucha contra el Cáncer (SOLCA) en la ciudad de Cuenca y el Hospital Vicente Corral Moscoso durante octubre 2019 a junio 2020, en donde recalcan que la tasa de incidencia de cáncer uterino en este país en el año 2020 es de 8,69 por cada 100.000 mujeres, tomando en consideración que la neoplasia maligna en mujeres es la segunda causa de muerte, seguida del cáncer de mama <sup>7</sup>.

Según SOLCA, en la provincia de Chimborazo la incidencia de cáncer cervicouterino es de 18 por cada 100.000 mujeres, oriundos de varios cantones como Riobamba, Guano, Colta y Pallatanga. En la parroquia Cubijíes perteneciente al cantón Riobamba, el porcentaje alcanza el 10.7 % de mujeres que tienen alguna lesión asociada a esta neoplasia. Estos datos evidencian la importancia de fortalecer los programas de prevención, diagnóstico temprano y seguimiento oportuno en la población femenina <sup>9</sup>.

Es por todo esto que es esencial aclarar la siguiente incógnita ¿Cuál es la relación que existe entre el hábito del tabaquismo y la presencia de alteraciones en los resultados de las citologías cervicales? Una comprensión más profunda de esta asociación permitió diseñar estrategias de salud pública y programas de detección precoz más focalizados y efectivos, especialmente dirigidos a mujeres con este factor de riesgo bien identificado. Es por esto que surgió la necesidad de investigar en profundidad este tema y así contar con información actualizada sobre la asociación entre el tabaquismo y las alteraciones celulares en citologías cervicales.

La presente investigación permite obtener una perspectiva actualizada sobre el papel negativo que tiene el hábito del tabaquismo en la salud femenina y su relevancia en las alteraciones citológicas. El análisis realizado y los resultados obtenidos se postulan como referencia para el desarrollo de futuras investigaciones del área.

Adicionalmente, la investigación persigue el fin de orientar y concientizar a la comunidad sobre el valor de las pruebas de tamizaje evitando complicaciones graves relacionadas con esta enfermedad. Se espera que la información aquí presentada por su información clara y actualizada contribuirá a comprender la escala real del problema y la urgencia de una intervención preventiva eficaz.

Esta investigación bibliográfica está estructurada por capítulos que se desarrollaron según la información correspondiente al tema de estudio. El contenido se organizó de la siguiente manera:

En el capítulo I se presenta la introducción la cual comprende el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos, además de puntos clave para entender qué se buscó alcanzar a través de la revisión bibliográfica.

En el capítulo II de este trabajo, se expone el marco teórico, que proporciona los fundamentos conceptuales y la base de conocimiento para comprender la asociación entre el tabaquismo y las alteraciones celulares en citologías cervicales.

En el Capítulo III, se traza la metodología de esta investigación, detallando el enfoque bibliográfico adoptado, donde se especifica el tipo de estudio, la delimitación de la población y muestra a partir de información reciente.

En el Capítulo IV, se presentan los resultados basados en la sinterización de la evidencia actual sobre las alteraciones celulares en citologías cervicales.

Finalmente, en el Capítulo V se condensan las conclusiones derivadas de la investigación, resaltando las alteraciones celulares en citologías cervicales asociadas al tabaquismo.

Como parte de este trabajo de revisión bibliográfica, se planificó revisar y seleccionar información científica actualizada y confiable acerca del impacto del tabaquismo en las alteraciones celulares cervicales. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda rigurosa de estudios que respalden la relación entre el consumo de tabaco y los cambios celulares en citologías cervicales.

El presente estudio tuvo como objetivo general evaluar cuales son las principales alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo, mediante la revisión de literatura científica y actualizada con el fin de destacar su implicación como factor de riesgo en la salud ginecológica. Para alcanzar esta meta, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Constatar los diversos tipos de alteraciones celulares identificadas en citologías que han sido reportadas en la literatura científica.
- Describir los mecanismos por los cuales el tabaquismo puede inducir daño celular en el epitelio cervical, con el propósito de resaltar su rol en la progresión de lesiones precancerosas.
- Inferir los resultados reportados en la literatura científica con respecto a la asociación entre el tabaquismo y la presencia de alteraciones celulares en citologías cervicales, con el fin de establecer su importancia.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

### **El cáncer de cuello uterino**

El cáncer de cuello uterino persistió como un problema de salud pública, especialmente en países en vías de desarrollo, presentando un desafío actual por su alto nivel de mortalidad, con un 90 % de muertes en países de escasos a medianos ingresos. En el panorama global, el cáncer de cérvix representó el 8 % de todos los cánceres en pacientes femeninas y se ubicó como el cuarto más común luego de los cánceres de mama, colon y

pulmón. El carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, en conjunto, representaron más del 98% de todos los tipos de cáncer de cérvix<sup>10</sup>.

Cerca de la tercera parte de los cánceres se relacionaron con la inflamación provocada por microorganismos como virus o bacterias. En particular, el cáncer cervical tuvo una fuerte conexión con el Virus del Papiloma Humano (VPH), sobre todo con los serotipos 16 y 18, los cuales se asociaron con el 99% de estos casos. Fue fundamental señalar que los síntomas del cáncer cervical solían aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que la prevención mediante métodos de detección resultó crucial para identificar tanto lesiones precoces como cancerosas<sup>10</sup>.

El cribado mediante citología cervical, introducido hace más de 50 años, representó un éxito en la historia de la prevención del cáncer<sup>11</sup>. En la actualidad, el cáncer cervical continuó siendo una dolencia relevante debido a su tasa de incidencia y número de muertes. Aunque su origen fue la infección provocada por el VPH, así como los métodos de evaluación como la citología tradicional y la prueba de ADN del VPH, resultó fundamental identificar varios factores que estuvieron vinculados al desarrollo de esta enfermedad oncológica. El cáncer de cuello uterino ocupó el tercer lugar entre las neoplasias malignas más frecuentes que afectaron a las mujeres a nivel global<sup>10</sup>.

El Carcinoma de Células Escamosas (CCE), junto con el adenocarcinoma, constituyó más del 98% de los casos de cáncer de cuello uterino. Este tipo de cáncer se encontró estrechamente vinculado con el VPH, el cual se clasificó en tipos de alto y bajo riesgo. Generalmente, el VPH invadió la capa más profunda del epitelio y posteriormente estimuló la proliferación y maduración de las células epiteliales en queratinocitos, completando así su ciclo de vida<sup>10</sup>.

La infección por VPH fue considerada un factor indispensable para el desarrollo de este cáncer, aunque por sí sola no resultó suficiente. Por ello, se identificaron otros factores que incrementaron el riesgo, como un nivel socioeconómico bajo, el consumo de tabaco, el inicio precoz de la actividad sexual, tener múltiples parejas sexuales, mantener relaciones sexuales sin protección y presentar una edad temprana en el primer embarazo<sup>10</sup>.

Fue alarmante que, además de los avances en cuanto a la salud pública, el consumo de tabaco se mantuvo como la principal causa fácilmente prevenible de muertes prematuras en la población femenina, ya que se relacionó con más de la tercera parte de las pérdidas registradas. No se habló únicamente de una patología respiratoria; las enfermedades relacionadas al tabaquismo fueron variadas: se encontraron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica. También, fumar representó relación con varios tipos de cáncer, como el de pulmón, colorrectal, vejiga, riñón, estómago, páncreas y de cuello uterino <sup>12</sup>.

Diversos estudios evidenciaron una posible relación entre el tabaquismo y la aparición del cáncer de cuello uterino, particularmente cuando existió una infección simultánea por VPH. Aunque el mecanismo preciso aún no se conoció con certeza, se consideró que pudo estar influido por varios factores, entre ellos la presencia de sustancias carcinógenas en el humo del cigarrillo, la disminución de la respuesta inmunológica y la menor adherencia de las mujeres fumadoras a los programas de detección temprana del cáncer cervical <sup>12</sup>.

### **Epidemiología**

Según la Sociedad Española de Oncología Médica y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cérvix se posicionó como la cuarta alteración con mayor porcentaje de incidencia en mujeres a nivel global. Se estimó que en el año 2018 se revelaron unos 570.000 casos nuevos, representando un 6,6% de los diagnósticos oncológicos en mujeres y con un registro total de mortalidad de 311.365 <sup>13</sup>.

Se estimó que alrededor del 90% de las muertes ocurrieron en países en desarrollo, donde la tasa de mortalidad fue aproximadamente 18 veces más alta en comparación con los países de altos ingresos. En Ecuador, según el Registro Nacional de Tumores de SOLCA (Sociedad de Lucha contra el Cáncer) Quito, desde una perspectiva epidemiológica, se consolidó como la segunda neoplasia más encontrada en mujeres después del cáncer de mama. En la ciudad de Quito ocupó el tercer lugar, y cada año se detectaron cerca de 1600 nuevos casos en el país; de ellos, alrededor de 650 mujeres fallecieron en 2014 <sup>13</sup>.

## **Progresión Histopatológica de la Neoplasia Cervical**

El cáncer invasivo de cuello uterino solía estar precedido por un largo período en el que aparecieron lesiones que aún no invadían los tejidos. Estas se caracterizaron por alteraciones graduales en las células, también llamadas Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Dichas lesiones permanecieron confinadas al epitelio antes de evolucionar hacia un carcinoma invasor <sup>14</sup>.

El estudio de las causas y de la evolución natural de la NIC fue clave para lograr una detección oportuna y un tratamiento adecuado. Históricamente, estas alteraciones se denominaban displasia y carcinoma in situ. Sin embargo, con el tiempo se comprendió que formaban parte de un mismo proceso continuo de transformación celular, lo que permitió entender mejor cómo progresó el cáncer de cuello uterino <sup>14</sup>.

La clasificación de la NIC se desarrolló para reflejar su comportamiento biológico y riesgo de progresión. Inicialmente se dividió en NIC 1, NIC 2 y NIC 3 según el grado de afectación epitelial. Posteriormente, se identificó una estrecha relación con la infección por el VPH. Esto llevó a una clasificación simplificada en lesiones de bajo y alto grado. Las lesiones de bajo grado incluyen NIC 1 y cambios coilocíticos. Las lesiones de alto grado comprenden NIC 2 y NIC 3 y son verdaderos precursores del cáncer invasor en donde Las lesiones cervicales pueden persistir, progresar o recurrir dependiendo del genotipo del VPH y los hallazgos citológicos <sup>15</sup>.

Desde la perspectiva histopatológica, la evolución de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) se determina mediante la evaluación del grado de maduración celular, las alteraciones nucleares y la presencia de actividad mitótica. En la NIC 1 se observa una adecuada maduración celular acompañada de cambios nucleares leves. En la NIC 2, las alteraciones afectan hasta dos tercios del espesor del epitelio y se evidencia una mayor atipia celular. Por su parte, la NIC 3 se caracteriza por una pérdida casi completa de la diferenciación celular y por la presencia de numerosas mitosis<sup>15</sup>.

Estas manifestaciones indican un incremento en el riesgo de progresión hacia malignidad. Por ello, la correlación entre los hallazgos citológicos, histológicos y colposcópicos resulta fundamental para establecer un diagnóstico preciso <sup>15</sup>.

### **Alteraciones celulares observadas en la citología cervical**

La citología cervical juega un papel fundamental en el cribado para determinar el cáncer cervical, este examen debe ir acompañado de la prueba de Papanicolau, a pesar de ser fundamental para la determinación de un diagnóstico oportuno aún hay brechas de conocimiento en el análisis de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, sin embargo el tener conocimiento de estas lesiones, orienta de mejor manera a detectar el riesgo significativo de la progresión del cáncer cervical invasivo <sup>16</sup>.

Se indican que las alteraciones celulares encontradas en la citología cervical pueden ser reactivas y benignas en donde la metaplasia escamosa se refiere a una respuesta fisiológica que se olviden el epitelio cervical evidenciando el remplazo de estas por células escamosas siendo observable a nivel del cuello uterino <sup>17</sup>.

También se observan cambios inflamatorios en donde se caracteriza porque las células con citoplasmas basculados en sus bordes se observa leucocitos por lo general se asocia a las infecciones por microorganismos como *trichomonas vaginalis* o diferentes bacterias, en cuanto al atípica relativa se origina por la irritación crónica la inflamación o algún traumatismo de dispositivos intrauterinos en donde se observa que las células presentan núcleos agrandados con formas irregulares pero sin malignidad <sup>17</sup>.

### **Cambios citológicos asociados a infección por VPH**

Las alteraciones que se presentan en el cérvix incluyen a las Células Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US), Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado (LSIL), Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado (HSIL) y el carcinoma, sin embargo en los análisis histológicos están formados por displasia leve, moderada y severa, hay que tener en cuenta que los hallazgos cito histológicos son las características morfológicas que se observan en las muestras tisulares y celulares que relacionados con el VPH, involucran alteraciones específicas como coilocitos, displasia y carcinoma escamoso que permiten identificar la progresión y el nivel de afectación que tiene a los tejidos cervicales <sup>18</sup>.

La Coilocitosis son células del epitelio cervical con un halo perinuclear que es secundario a una infección por VPH, estas células ayudan al personal de salud a determinar el

diagnostico de lesiones intraepiteliales de bajo grado además de indicar células propias de VPH <sup>19</sup>. Otros autores también lo definen como células escamosas que son alteradas por características propias de la infección por VPH 6 y 11, la presencia de estas células es un criterio morfológico directo en donde se observa un halo perinuclear claro, núcleo agrandado, contorno nuclear irregular, hipercromasia nuclear, citoplasma denso.

Es importante conocer que estas células se forman a partir de la replicación viral activa en capas intermedias y superficiales del epitelio escamoso, cuando se unen a las células sanas interfieren en los mecanismos de control del ciclo celular por acción de las proteínas virales E6 y E7 que son las responsables de inactivar las proteínas supresoras de tumores p53 y Rb <sup>20</sup>.

La disqueratosis es considerada una alteración patológica caracterizada por la queratinización anormal de las células epiteliales, se observa principalmente a nivel de la piel y de las mucosas a nivel del cuello uterino generalmente se asocia al VPH. Su tratamiento oportuno es fundamental para prevenir que avance la patología del cáncer cervical. Su presencia puede indicar procesos inflamatorios crónicos, lesiones precancerosas y factores ambientales. Por lo general, se pueden presentar manifestaciones clínicas como el sangrado vaginal anormal, dolor pélvico intenso post coito y secreciones vaginales atípicas <sup>21</sup>.

### **Alteraciones nucleares en citología cervical**

La Hipercromasia nuclear es considerada como una alteración citológica de gran relevancia especialmente en el análisis del frotis cervical, se caracteriza por el aumento de tinción del núcleo de la célula, esto se observa cuando se realiza el Papanicolau. Esta alteración se desarrolla por el aumento del contenido del ADN así como la condensación de la cromatina dentro de su propio núcleo<sup>22</sup>.

En las lesiones intraepiteliales cervicales en donde la hipercromasia se acompaña de otras alteraciones nucleares como por ejemplo el agrandamiento nuclear, la irregularidad que se presenta en la membrana, así como los cambios en la distribución de la cromatina. Todos estos cambios son morfológicos y representan alteraciones del ciclo celular especialmente en los mecanismos de proliferación celular, que por lo general se producen

por el VPH que es considerado como uno de los factores etiológicos del cáncer de cuello uterino <sup>22</sup>.

La pleomorfosis nuclear se presenta en la variación de tamaño, forma y características estructurales en los núcleos de la célula sana, las células epiteliales del cuello uterino se observan a veces uniformes, pero cuando son analizadas de cerca se evidencia alteraciones neoplásicas en donde los núcleos presentan distintos tamaños y sus bordes son irregulares lo cual indica una desorganización en el material genético, y en control de crecimiento<sup>22</sup>.

Por otro lado, cuando se realiza la citología cervical, el pleomorfismo es un criterio morfológico que esclarece la identificación de las células atípicas, especialmente en las células escamosas de alto grado que son las que presentan estos cambios a nivel de núcleo lo cual permite que el personal de salud pueda identificar los procesos displásicos y evaluar la severidad de las lesiones cervicales que se presentan <sup>22</sup>.

No obstante, el aumento de la relación entre el núcleo y citoplasma indica una de las alteraciones más importantes en la evaluación de células anormales, es similar al pleomorfismo ya que en ambos casos se aumenta el tamaño del núcleo celular, sin embargo, la diferencia es que el incremento es desproporcional en relación con el citoplasma hay que entender en cuenta que una célula sana posee mayor cantidad de citoplasma a comparación del núcleo que es sumamente pequeño <sup>23</sup>.

Los hallazgos citológicos son imprescindibles para lograr una correcta clasificación de las lesiones intraepiteliales escamosas, en donde la relación del grado de aumento entre el núcleo y citoplasma refleja el grado de severidad de la alteración celular. Es importante conocer que las lesiones de bajo grado se caracterizan por que el aumento del núcleo es moderado y los cambios en citoplasma de la célula son leves, pero cuando son lesiones de alto grado el núcleo puede ocupar más de la mitad del citoplasma, lo cual orienta a una progresión de carcinoma invasor <sup>23,24</sup>.

## **Cambios citoplasmáticos**

La vacuolización citoplasmática nos indica un cambio a nivel morfológico que se caracteriza por la presencia de espacios claros o vacuolas en el interior del citoplasma, que se pueden observar durante el análisis del microscopio de la muestra. Las vacuolas se originan por la alteración del metabolismo celular en donde existe la acumulación de sustancias intracelulares y procesos degenerativos que se asocian a infecciones virales o inflamatorias. En la citología cervical se relaciona con los cambios a consecuencia del VPH, aquí la presencia de vacuolas en el citoplasma genera un halo claro alrededor del núcleo, en el análisis se observa a las células coilocitos que son un marcado citológico <sup>24</sup>.

El análisis integral permite la identificación correcta del proceso que se está llevando en la célula, así como la diferenciación de cambios reactivos benignos y las alteraciones que se asocian a los procesos displásicos. Hay que tener en cuenta que, la vacuolización puede ser resultado de algún proceso infeccioso o inflamatorio, pero al presentarse con hiper cromasia indican lesiones intraepiteliales escamosas <sup>24</sup>.

En cuanto a la queratinización, es considerado un proceso biológico en donde las células epiteliales producen queratina que es una proteína estructural que causa resistencia y protección a los tejidos del epitelio, mediante la citología cervical al tener células con esta anomalía se observan la acumulación de queratina en el citoplasma lo cual le da una apariencia más densa, una de las diferenciaciones es que el citoplasma se presenta eosinofílico o anaranjado además sus núcleos suelen ser demasiados pequeños <sup>25</sup>.

## **Histología Normal del Cuello Uterino**

El cérvix uterino constituye una estructura del tracto reproductor femenino que presenta actividad tanto hormonal como inmunológica. Asimismo, las características del moco cervical, en términos de cantidad y calidad, experimentan diversas variaciones a lo largo del ciclo menstrual <sup>26</sup>.

### **Exocérnix**

El cérvix o cuello uterino anatómicamente se define como una estructura cilíndrica de 3 cm de longitud y la luz del canal cervical comunica por un lado con la cavidad uterina a

través del Orificio Cervical Interno (O.C.I.) y por el otro lado con la vagina, a través del Orificio Cervical Externo (O.C.E.)<sup>27</sup>.

La mayor parte de la pared del cérvix recibe el nombre de endocérvix (desde el O.C.I. hasta la proximidad con el O.C.E.) y la pared que protruye hacia la vagina recibe el nombre de exocérvix (desde la zona del O.C.E. hasta el fórnix vaginal). Es importante destacar que mucosa del cuello no se descama en el ciclo menstrual, pero es posible identificar cuando existen cambios cíclicos celulares en respuesta a fluctuaciones hormonales<sup>27</sup>.

Posee un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Las células basales son la capa más profunda, estas presentan cromatina nuclear densa, núcleos ovalados uniformes orientados perpendicularmente a la membrana basal y citoplasma escaso. Las células parabasales están ubicadas justo encima de la capa de células basales, contienen ligeramente más citoplasma que las células basales. Pueden tener múltiples capas de espesor, predominan en el ciclo tardío debido a las progestinas<sup>28</sup>.

Las células intermedias que conforman el exocérvix se caracterizan por poseer un citoplasma abundante, el cual puede observarse de color rosado o transparente debido a la acumulación de glucógeno. Por otro lado, las células superficiales presentan núcleos pequeños y redondeados, junto con un citoplasma amplio de tonalidad rosada o clara. La forma de estas células es aplanada y se organizan de forma paralela a la membrana basal. Su presencia es más frecuente en las primeras fases del ciclo menstrual, influenciada principalmente por la acción del estrógeno<sup>29</sup>.

### **Endocérvix**

El endocérvix corresponde a la mucosa que recubre el canal endocervical del cuello uterino y está compuesto por un epitelio cilíndrico glandular encargado de secretar moco. En la porción superior del canal cervical, este epitelio se continúa con el endometrio que reviste la cavidad uterina.

La región donde se unen el endocérvix y el ectocérvix se denomina zona de transformación o unión escamocolumnar. En esta área pueden observarse tanto células glandulares del epitelio columnar como células escamosas estratificadas propias del

ectocérvix. Esta zona tiene gran importancia clínica, ya que es el sitio donde con mayor frecuencia se originan alteraciones celulares <sup>30</sup>.

Es la capa única de células columnares mucinosas con núcleos densos, uniformes, ovalados, orientados basalmente y mucina apical. Se pueden encontrar células ciliadas (generalmente en el contexto de metaplasia tuboendometrioide). Capa de células de reserva subyacente discreta. Forma pliegues, hendiduras y glándulas de forma variable <sup>28</sup>.

### **La Zona de transformación**

En esta región pueden encontrarse células metaplásicas que se originan a partir de las células de reserva del endocérvix y que progresivamente se transforman hacia un tipo escamoso. Estas células se ubican en la zona de transición entre el epitelio glandular y el epitelio escamoso. Presentan características similares a las células parabasales, con citoplasma relativamente escaso y núcleos densos <sup>28</sup>.

El epitelio del endocérvix puede mostrar la presencia de estas células metaplásicas. Además, es común observar un infiltrado inflamatorio inespecífico compuesto por linfocitos, células plasmáticas y, en ocasiones, neutrófilos, el cual no necesariamente se asocia con un proceso infeccioso. En el estroma cervical, el tejido mayoritariamente fibroso con algunas fibras musculares lisas dispersas. Los vasos sanguíneos suelen ser numerosos y prominentes <sup>28</sup>.

### **Lesión Precursora: Displasia Cervical (LIE)**

Las lesiones intraepiteliales del cuello uterino se consideran un marcador del riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino. Anteriormente se clasificadas como displasia, son un conjunto de lesiones intraepiteliales que empiezan como neoplasias bien diferenciadas y de no ser controladas tienden a convertirse en carcinoma invasivo. Estas lesiones representan una forma de transformación desde un precursor benigno hacia una enfermedad invasiva, visible para el anatomopatólogo al microscopio como por el ginecólogo mediante colposcopia. La evolución natural de la LIE no solo implica progresión, sino también puede presentar persistencia o incluso regresión de la lesión <sup>31</sup>.

### **Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado L-SIL**

El manejo y seguimiento de estas lesiones implica un reto clínico diario, puesto que solo una pequeña fracción del porcentaje de los casos progresa hacia un carcinoma. En mujeres jóvenes, es normal que las alteraciones tiendan a resolverse de manera espontánea, a diferencia de las mujeres de mayor edad, donde la probabilidad de un pronóstico de curación disminuye. Especialmente en aquellas mayores de 30 años, el diagnóstico citológico se complementa con la detección e identificación del VPH, permitiendo deducir que lesiones de bajo grado podrían evolucionar <sup>32</sup>.

Desde la estadística, la evolución de los casos de LSIL es de alrededor del 22 % sin presentar cambios, en contraste el 66 % se pueden resolver espontáneamente sin un tratamiento, y alrededor del 12 % tiende a progresar a HSIL en un intervalo de 2 años. Es fundamental destacar que la persistencia de una infección por VPH de alto riesgo (VPH-AR) altera negativamente la probabilidad de que las LSIL persistan o avancen, elevando las probabilidades de que la lesión se agrave <sup>32</sup>.

### **Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado H-SIL**

La Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, conocida por sus siglas en inglés HSIL se define como una anomalía de células escamosas severa, asociada con el VPH. Abarca los términos utilizados anteriormente neoplasia intraepitelial cervical grados 2 y 3 (CIN 2 y CIN 3), displasia moderada y grave, y carcinoma in situ. Se caracteriza por marcada atipia nuclear, aumento de la relación núcleo/citoplasma y pérdida de la maduración celular, con compromiso de dos tercios o de todo el espesor epitelial. Estas lesiones presentan alta actividad mitótica y mayor riesgo de progresión a carcinoma invasor <sup>33</sup>.

### **Cáncer Cervical Invasivo: Características citológicas**

El cáncer cervical se divide en varios tipos, siendo el carcinoma de células escamosas el más común, seguido por el adenocarcinoma. El VPH es el principal factor implicado en el desarrollo de estos tumores, aunque no es el único. El carcinoma de células escamosas representa aproximadamente el 80 % de los casos, mientras que el adenocarcinoma y el carcinoma adenoescamoso constituyen alrededor del 20 %. En los países de altos

ingresos, donde existe una prevención eficaz del cáncer cervicouterino, se ha observado un aumento en la incidencia de adenocarcinoma durante los últimos 30 años <sup>34</sup>.

El cáncer de cuello uterino es probablemente una de las neoplasias más investigadas. Se conocen ampliamente sus mecanismos de desarrollo maligno y las estrategias para su prevención. A pesar de ello, continúa siendo una causa importante de mortalidad femenina a nivel mundial <sup>34</sup>.

### **Presentación Clínica de las Lesiones Precursoras**

Las lesiones que preceden al cáncer de cuello uterino, denominadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN) o displasia cervical, consisten en alteraciones celulares que ocurren antes de que se produzca la invasión tumoral. Estas modificaciones suelen ser asintomáticas en sus fases iniciales y, por lo general, se identifican mediante citología exfoliativa (Papanicolaou) o colposcopia <sup>35</sup>.

Cuadro clínico:

- Usualmente sin síntomas: no generan manifestaciones clínicas evidentes sin la realización de pruebas de cribado.
- Identificación mediante citología cervical (Papanicolaou): permite detectar cambios en la morfología celular, que van desde displasia leve hasta severa (CIN I a III).
- Impacto del tabaquismo: las mujeres fumadoras presentan una mayor incidencia de resultados citológicos anormales y un riesgo elevado de desarrollar neoplasias intraepiteliales <sup>36</sup>.

### **Cuadro Clínico en Etapas Avanzadas**

A medida que las lesiones iniciales avanzan hacia un cáncer cervical invasivo, aparecen manifestaciones clínicas más evidentes que reflejan la infiltración del tumor en el epitelio cervical y en los tejidos circundantes. El síntoma más frecuente y alarmante es el sangrado vaginal anormal, especialmente después de las relaciones sexuales o entre períodos menstruales, seguido de secreción vaginal que puede presentar cambios en el olor o la consistencia, indicando afectación del cuello uterino. Además, pueden aparecer dolor

pélvico y dispareunia a medida que la lesión invade estructuras más profundas y afecta los nervios de la pelvis <sup>37</sup>.

En etapas más avanzadas, el crecimiento tumoral puede provocar síntomas adicionales derivados de la invasión a tejidos cercanos, como molestias o dificultades al orinar, presencia de sangre en la orina o las heces, y dolor lumbar intenso debido a la afectación de los nervios pélvicos. Aunque la infección por VPH de alto riesgo es la principal causa del cáncer de cuello uterino, el tabaquismo se ha identificado como un factor que incrementa de manera independiente el riesgo de desarrollar tanto lesiones precursoras como cáncer. Esto se atribuye probablemente a los carcinógenos del tabaco, que pueden dañar el ADN de las células del epitelio cervical y favorecer la persistencia de la infección viral <sup>37</sup>.

Cuadro clínico:

- Sangrado vaginal irregular o postcoital
- Flujo vaginal anormal.
- Dolor pélvico y dispareunia
- Manifestaciones en etapas tardías por invasión local o metastásica <sup>38</sup>.

### **Factores de riesgo**

Existen varios factores que aumentan el riesgo de desarrollar lesiones cervicales. Entre los más frecuentes se incluyen las infecciones por VPH, tener múltiples parejas sexuales, iniciar la actividad sexual a edad temprana, haber tenido embarazo y parto antes de los 18 años, y la multiparidad, entre otros <sup>39</sup>.

Es fundamental reconocer que cada persona presenta circunstancias particulares y pueden existir otros factores de riesgo individuales. Por ello, resulta imperativo fomentar la educación sexual integral, asegurar el libre acceso a métodos de prevención y tratamiento, y elevar la conciencia en cuanto a las infecciones de transmisión sexual, previniendo así su propagación y salvaguardar la salud sexual y reproductiva de la población <sup>39</sup>.

En un estudio realiza en Bolivia señala que entre los factores de riesgo del cáncer cérvico uterino se encuentran antecedentes familiares de cáncer, haber mantenido relaciones sexuales antes de los 17 años, el número de parejas sexuales que ha tenido, el consumo

de cigarrillo, mantener relaciones sexuales durante el periodo menstrual, además indica que existe mayor prevalencia de presentar carcinoma escamoso en mujeres de 40 - 49 años, mientras el adenocarcinoma se presenta en su mayoría en mujeres de 60 a 69 años. Los autores, también señalan que otro de los factores relacionados al cáncer de cérvix son las diferentes alteraciones citológicas entre estas están LSIL, ASCUS, HSIL <sup>40</sup>.

En un estudio realizado sobre las píldoras anticonceptivas como factor de riesgo al cáncer del cuello uterino y de seno mientras que por otro lado indican que el consumo de anticonceptivos orales incrementa la incidencia de cáncer de endometrio, ovarios, colon y recto, estos resultados del estudio demostraron que las mujeres que alguna vez han utilizado anticonceptivos orales tendrían un ligero aumento de riesgo de cáncer de seno o cérvix con el 7 %, mientras que las mujeres que se encontraban utilizando los anticonceptivos tenían un aumento de 24 % mientras duraba el uso del tratamiento <sup>40</sup>.

Por otro lado en un estudio transversal , se menciona que otro factor de riesgo es sociodemográfico ya que la mayoría de la población se encontraba en nivel económico bajo a medio y vivía en zonas rurales en donde las mujeres tenían infecciones por transmisión sexual con mayor prevalencia VPH en las cuales se evidenciaron lesiones anormales .Por lo que los autores recomiendan que la detección temprana , educación e iniciativas para reducir el contagio de VPH es un pilar importante para disminuir la incidencia de cáncer de cérvix <sup>41</sup>.

### **Factor Primario: Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)**

La infección persistente por el VPH es el principal causante del cáncer de cuello uterino y de las alteraciones celulares observadas en la citología cervical. Los genotipos de alto riesgo, como el tipo 16 y 18 del VPH, generan oncoproteínas (E6 y E7) que desactivan proteínas que normalmente suprimen tumores, como p53 y Rb, lo que favorece el crecimiento celular anómalo. El consumo de tabaco actúa como un factor adicional, ya que los productos de descomposición del humo del tabaco causan daño genético, generan estrés oxidativo y suprimen el sistema inmunológico en la zona local, lo que favorece la persistencia del VPH y eleva el riesgo de desarrollar lesiones <sup>42</sup>.

## **Co-factores Reproductivos y Conductuales**

Diversos factores reproductivos y conductuales pueden influir en la evolución de las alteraciones cervicales. La multiparidad emerge como un factor relevante, ya que se relaciona con cambios hormonales e inmunológicos que proporcionan un ambiente propicio para la persistencia del virus y el desarrollo de lesiones. El tabaquismo prolongado constituye otro factor clave, debido a que los carcinógenos presentes en el tabaco provocan daño genético local. De igual manera, el perfil epidemiológico y el historial sexual demuestran sinergia, estas aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad<sup>43</sup>.

## **Co-factores de Inmunodeficiencia**

La inmunodeficiencia constituye un co-factor determinante en la progresión de la infección por el VPH hacia lesiones intraepiteliales y cáncer cervical invasivo. Las mujeres con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sufren de mayor riesgo a la persistencia del VPH, desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y evolución a carcinoma invasivo, debido al deterioro de la inmunidad celular mediada por linfocitos T CD4+.

Investigaciones epidemiológicas han evidenciado que la inmunosupresión facilita la replicación del virus y reduce la capacidad del organismo para eliminar infecciones oncogénicas persistentes. Sin embargo, las pacientes con recuentos bajos de células CD4+ muestran una mayor incidencia de citologías anormales y de lesiones de alto grado<sup>44</sup>.

## **Patogenia/fisiopatología**

En las etapas iniciales, la enfermedad precursora del cáncer suele ser asintomática y detectarse en exámenes de cribado. El signo más frecuente del cáncer invasivo de cuello uterino es el sangrado vaginal anormal, a veces acompañado de secreción y dolor pélvico por invasión o inflamación. Durante el embarazo, los resultados del Papanicolaou y los síntomas dependen del estadio junto al tamaño de la lesión, de forma similar a mujeres no gestantes<sup>10</sup>.

El diagnóstico definitivo para las lesiones cervicales se confirma al microscopio a partir de una biopsia como de conización. El informe detalla el tipo de lesión, y alcance de la

lesión para dar con el mejor tratamiento. En las fases iniciales el cáncer de cérvix suele no producir síntomas por ello, es importante la fase de cribado aun sin la aparición de síntomas evidentes. Es importante tomar atención a mínimos síntomas tempranos que pueden indicar alteraciones, especialmente si después de varios días o semanas estos persisten <sup>45</sup>.

Cuando el proceso patológico sigue en marcha y avanza ciertas alarmas podrían sugerir la necesidad de una evaluación si estos persisten en el tiempo, los signos más importantes se encuentra el sangrado vaginal anormal, pudiendo manifestarse de manera irregular o entre los ciclos menstruales, así como la coitorragia (sangrado después de las relaciones sexuales) o el sangrado durante un examen ginecológico. Además, la presencia de flujo vaginal persistente ya sea acuoso, seroso, con mal olor o de aspecto serohemático representa una razón para acudir al médico con el fin de descartar lesiones precancerosas o enfermedades ginecológicas de mayor gravedad <sup>45</sup>.

### **Mecanismo de Infección por el VPH**

El VPH se dirige específicamente a la piel o al epitelio escamoso mucoso. La infección generalmente ocurre a través de pequeñas heridas en la superficie epitelial, con la extensión lateral de las células basales facilitando la entrada a las células involucradas en la cicatrización de heridas. En el caso del VPH16, el virus se une inicialmente al proteoglicano de sulfato de heparina (HSPG) en la superficie celular e interactúa con los componentes de la matriz citoplasmática, produciendo cambios conformacionales de la cápside <sup>46</sup>.

Este cambio expone los sitios RG-1 N-terminales L2, que pueden ser escindidos por furina/proteína convertasas (PC), lo que resulta en una afinidad reducida de la cápside viral por HSPG y finalmente conduce a la entrada viral. Durante la infección por VPH16, el virus experimenta transporte intracelular a través de endosomas tempranos, endosomas tardías/lisosomas, la red trans-Golgi, retículo endoplasmático y finalmente llega al núcleo. Sin embargo, los detalles exactos aún permanecen en discusión. La replicación del VPH ocurre desde su ingreso (Anexo 2) <sup>46</sup>.

El ciclo de vida del VPH posee una estructura funcional de 3 etapas: establecimiento, mantenimiento y expansión de la producción. Durante la fase de establecimiento, las proteínas virales E1 y E2 resultan cruciales para la amplificación y regulación del genoma del virus. Luego de lograr la infección comienza la fase de mantenimiento, donde el propósito es conservar un número constante de genomas virales asegurando la duración de la infección <sup>46</sup>.

La E2 es una proteína con un papel fundamental, al unirse al genoma viral y anclarlo al cromosoma del huésped, garantizando su correcta dispersión en las células hijas durante el proceso de la mitosis. Para esta etapa, el ADN viral puede ya integrarse en el genoma del hospedador <sup>46</sup>. Este fenómeno de dispersión suele alterar los genes rompiendo la funcionalidad de E1 y E2, la pérdida de esta función reguladora por parte de E2 determina la supresión transcripcional que se ejercía en E6 y E7, lo que finalmente conduce a la transformación maligna de las células <sup>34</sup>.

Luego de esto, el VPH pasa por un proceso de transición desde el mantenimiento estable del genoma viral hacia la replicación vegetativa, que tiene lugar en células epiteliales diferenciadas. E6 es fundamental para el aseguramiento del genoma exosomal durante el ciclo de vida viral, en contraste E7 cumple su rol en la transcripción de las células infectadas, esta afecta a varios factores de transcripción. La expresión de L1 y L2 ocurre en células epiteliales altamente diferenciadas o terminalmente diferenciadas y siempre sigue a la expresión de E4. Cada tipo de VPH puede exhibir un programa único de expresión génica tardía <sup>46</sup>.

### **Toma de muestra**

1. Explicar el procedimiento a la paciente y obtener el consentimiento informado, garantizando comprensión y comodidad antes de iniciar la técnica.
2. Colocar a la paciente en posición de litotomía, preferentemente en una mesa ginecológica, asegurando una adecuada exposición del área genital.
3. Introducir cuidadosamente un espéculo vaginal sin lubricantes que interfieran con la muestra, y exponer el cuello uterino mediante una maniobra suave. La ejecución con el espéculo de Cusco permite que las manos del operador queden libres durante el procedimiento.

4. Insertar el dispositivo para el muestreo en el canal cervical comprobando que haya tenido una fijación firme en la zona de cambios.
5. Girar el instrumento 360° en sentido de las manecillas del reloj 2 a 3 veces con la espátula y el cepillo convencional, y hasta 5 veces si se utiliza el cepillo Cervex de SurePath. Evitar cambiar la dirección de rotación, esto podría producir pérdida de células ya recolectadas.
6. Transferir el material recolectado al portaobjetos, este movimiento debe ser en forma de círculos o lineal, preservando los bordes libres de muestra para facilitando la manipulación de la placa.
7. Para la Citología en Base Líquida (LBC), después de obtener la muestra, quitar la cabeza del cepillo Cervex y depositar en el vial que contiene la solución fijadora.
8. Fijar el frotis convencional en alcohol absoluto inmediatamente para evitar artefactos por secado al aire que pudieran afectar detalles morfológicos de las células. En caso de escasez de alcohol, el frotis puede secarse completamente al aire y posteriormente rehidratarse en el laboratorio. Si se utiliza fijador en aerosol, mantener el portaobjetos en un ángulo de 45° y aplicar el spray a una distancia aproximada de 15 cm (6 pulgadas). Anexo 1 <sup>47</sup>.

### **Citología Exfoliativa (Papanicolaou)**

La citología cérvico-vaginal, conocida como Prueba de Papanicolaou (PAP), es el método de cribado más eficaz para identificar lesiones precancerosas y prevenir el cáncer de cuello uterino. La sensibilidad de esta prueba varía entre un 50 % y un 98 % según diferentes estudios, siendo esta variabilidad atribuible a la calidad de la muestra obtenida. Para que la toma sea considerada adecuada, debe realizarse en la zona escamocolumnar o de transformación, y según el sistema Bethesda, el extendido debe mostrar células metaplásicas y/o endocervicales <sup>48</sup>.

El examen de Papanicolau es la herramienta principal para la detección temprana de posibles indicios de cáncer de cuello uterino. Lastimosamente, algunas mujeres retrasan su examen por temor a los resultados, el estigma de asociar el Papanicolaou directamente con la presencia de cáncer. Por ello, es importante que las personas se instruyan sobre este tema, esto para facilitar la identificación precoz de células precancerosas tratables de forma sencilla y a tiempo, evitando la pérdida de millones de vidas cada año <sup>13</sup>.

Las mujeres que deban someterse al examen de Papanicolaou deben saber que no requiere anestesia, ya que no es doloroso; únicamente pueden experimentar una ligera incomodidad en la vagina causada por el raspado del cuello uterino por parte del médico. Existen ciertas recomendaciones que toda mujer debe seguir para la correcta realización de esta prueba:

- Tener entre 21 y 34 años, si inició su vida sexual antes debe realizarse la prueba al poco tiempo.
- Abstenerse de mantener relaciones sexuales durante las 48 horas previas a la toma de la muestra para el examen.
- No estar en el periodo menstrual, es decir, 2 semanas después del primer día de la última menstruación (entre los días 10-18 del ciclo).
- No realizarse ducha vaginal durante las 48 horas previas a la toma, solo realizar el baño normal sin manipulación de genitales.
- Evitar el uso de tampones, anticonceptivos, jabones íntimos u otras cremas, medicamentos vaginales durante las 48 horas previas a la toma de la muestra para el examen.
- Si ha tendido problemas del cuello uterino, un sistema inmunitario débil, o si la madre durante el embarazo tomó un medicamento denominado dietilestilbestrol, en este contexto debe realizarse la prueba con mayor frecuencia <sup>13</sup>.

### **Técnica**

1. Explique el procedimiento a la paciente y obtenga un consentimiento verbal o informado
2. Se le indica al paciente que duerma en posición de litotomía, idealmente en una mesa PV.
3. Se inserta un espéculo de Sim o un espéculo bivalvo de Cusco en la vagina y se expone el cuello uterino con una suave maniobra. El uso del espéculo de Cusco permite tener las manos libres.
4. El extremo largo de la punta de cualquiera de las espátulas mencionadas anteriormente o la punta del cepillo se introduce en el canal endocervical y se fija con suavidad, pero firmeza. Luego, se gira 360° en sentido horario de 2 a 3 veces,

Con el cepillo citológico y el cepillo Cervex, está estrictamente prohibido invertir la rotación durante el procedimiento, ya que podría dejar células recolectadas en las rotaciones anteriores.

5. El material se extiende de forma circular o lineal en el área central de los 2/3 del portaobjetos de vidrio dejando los bordes del portaobjetos libre de material.
6. Para la preparación de Citología en Base Líquida (LBC), el cepillo Cervex se rompe o se separa del palillo y la punta del cepillo Cervex se deja caer en el vial de LBC que contiene fijador.
7. El frotis convencional se fija inmediatamente en alcohol absoluto. Un retraso en la fijación provoca artefactos de secado al aire y opacidad de los detalles morfológicos.
8. Sin embargo, si hay escasez de alcohol o la falta constante de frotis fijados en húmedo de buena calidad, el frotis puede secarse completamente al aire. Los frotis secados al aire se rehidratan en el laboratorio.
9. Para fijar el portaobjetos con aerosol, este debe mantenerse en un ángulo de 45° y a una distancia de 6 pulgadas del portaobjetos <sup>49</sup>.

### **Interpretación de Resultados de Papanicolau**

Los resultados de la prueba se presentan de la forma siguiente:

- Negativo a cáncer: No hay presencia de células anormales.
- Negativo con proceso inflamatorio: Igual que la anterior, pero con alguna inflamación en la región del cuello del útero.
- Displasia leve (NIC 1): Evidencia de pocas células anormales.
- Displasia moderada (NIC 2): Evidencia de células anormales, de forma moderada.
- Displasia grave (NIC 3): Existen muchas células anormales.
- Cáncer del cuello del útero in situ (NIC 3): Células anormales limitadas sólo en la primera capa que recubre el útero y no invaden las capas más profundas del cuello del útero.
- Cáncer micro invasor e invasor: Evidencia de células anormales con afectación al cuello del útero, y posible invasión a capas más profundas del útero.
- Adenocarcinoma: Diseminación de células anormales con posible invasión hacia otras regiones del cuerpo.

- Maligno no especificado: Existe presencia de células anormales, pero existe duda si existe invasión a otras regiones del cuerpo o no <sup>13</sup>.

### **Importancia de la citología cervical en la detección temprana del cáncer**

La citología cervical es una prueba fundamental en el ámbito de la ginecología que tiene por objetivo la detección y prevención de cáncer de cérvix, ya que permite reconocer las diferentes anomalías del cuello uterino, es importante la aplicación de la citología para poder obtener un diagnóstico oportuno. También es conocido como la prueba de Papanicolau en donde se raspa ligeramente las células del cuello uterino las cuales son analizadas para observar lesiones intraepiteliales premalignas o malignas <sup>41</sup>.

En el estudio sobre detección de cáncer de cuello uterino nos indican que otro de los objetivos de la citología es tener un tratamiento óptimo y eficaz especialmente en la etapa del precancer de tal manera que se logre disminuir la incidencia y mortalidad <sup>50</sup>.

### **Interpretación Citológica según la Clasificación de Bethesda**

El sistema Bethesda para la interpretación de la citología cervical se ha consolidado como el estándar. Creado en 1988 por un grupo de especialistas en citología, histopatología y ginecología, y ha sido actualizado en dos ocasiones posteriores. Este sistema proporciona un informe claro y preciso de la citología cervical, brindando información relevante al médico y mejorar la comunicación entre el laboratorio y el profesional de la salud <sup>51</sup>.

Este sistema incorpora una nueva terminología que, a diferencia de las nomenclaturas previamente utilizadas (como NIC o displasias), simplifica una interpretación más descriptiva de los hallazgos. Además, utiliza el término “citología cervical” en lugar de “citología cérvico-vaginal”, dado que la mayoría de los métodos de recolección de muestras no tienen como objetivo obtener material de la vagina (Anexo 3) <sup>51</sup>.

El Sistema de Bethesda define una clasificación general y la interpretación de resultados. La clasificación general incluye:

1. Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad: cuando no existe ninguna anomalía de las células epiteliales.
2. Anomalía en Células Epiteliales: cuando se identifica alteraciones celulares de lesiones premalignas o malignas en las células escamosas o en las células glandulares <sup>52</sup>.

En esta se incluyen únicamente dos categorías para las lesiones intraepiteliales escamosas, basándose en que los criterios clínicos de decisión terapéutica (seguimiento o realización de colposcopia) y en que un menor número de categorías disminuye la posibilidad de la variabilidad entre observadores en la interpretación de resultados.

Las dos categorías son:

- Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado (LIEBG) que incluye infección por VPH y NIC I (displasia leve).
- Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG) que incluye NIC II y NIC III (displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ) <sup>51</sup>.

La clasificación de las anomalías citológicas según el sistema de Bethesda también incluye el ASCH que son las lesiones de las células escamosas atípicas esto se utiliza cuando las células que son analizadas tienen alteraciones morfológicas sin embargo no existen criterios suficientes para indicar lesiones intraepiteliales de alto grado, por lo que se recomienda realizar estudios diagnósticos adicionales para confirmar o descartar estas lesiones <sup>53</sup>. Sin embargo, estudios señalan que los pacientes diagnosticados con ASC-H tiene un riesgo más elevado de presentar lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en comparación con pacientes diagnosticados con ASC-US <sup>54</sup>.

En cuanto, al análisis de AGC en donde se observan las células glandulares atípicas en donde su estructura nuclear y citoplasmática se ven modificadas, el hallazgo de estas células modificadas tiene una alta asociación a lesiones premalignas o malignas. Sin embargo, el diagnóstico de ACG debe tener una evaluación clínica minuciosa ya que estas alteraciones también pueden ser causadas por distintas patologías del tracto genital femenino, los estudios que complementan el diagnóstico son colposcopia, biopsia endocervical o estudios endometriales que ayudan a determinar de manera oportuna la existencia de células atípicas así como descartar neoplasias <sup>55</sup>.

### **Inmunohistoquímica para Biomarcadores de Progresión.**

Los biomarcadores como p16 y Ki-67 han demostrado utilidad para identificar lesiones cervicales de alto grado<sup>56</sup>, encontraron que las mujeres expuestas al humo de tabaco presentaban mayor expresión de estos biomarcadores, lo que se asocia con un incremento en el riesgo de neoplasia cervical de alto grado.

### **Colposcopia**

La colposcopia constituye un examen esencial en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, ya que es el único método capaz de detectar lesiones intraepiteliales, determinar su ubicación, extensión y características, y orientar la realización de biopsias para confirmar el diagnóstico. Por esta razón, un alto porcentaje de mujeres con resultados anormales en pruebas de cribado requiere someterse a una colposcopia. Su papel fundamental en la detección temprana de lesiones resalta la importancia de estandarizar el procedimiento, garantizar su aplicación consistente en la práctica clínica y establecer criterios de calidad que faciliten su evaluación<sup>57</sup>.

### **Tratamiento**

Entre los nuevos tratamientos no quirúrgicos en desarrollo destaca la quimioinmunoterapia adyuvante en el cáncer de cuello uterino metastásico, una enfermedad con alta tasa de mortalidad que requiere alternativas terapéuticas más eficaces. Estas estrategias combinan quimioterapia con agentes inmunológicos para potenciar la respuesta del sistema inmune, mejorar el control tumoral y aumentar la supervivencia, ofreciendo una opción prometedora en casos avanzados donde las terapias convencionales resultan limitadas<sup>58</sup>.

### **Prevención**

La prueba de Papanicolaou y la prueba de ADN del VPH son las principales herramientas de cribado. Los casos de cribado índice deben someterse a colposcopia y biopsia para identificar lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (lesiones precancerosas

verdaderas), y dichos casos deben tratarse de acuerdo con las directrices. Sin embargo, si se presenta un cáncer invasivo, debe estadificarse para definir el tratamiento <sup>59</sup>.

### **Vacuna contra el VPH**

La prevención se divide en intervención primaria, cuya herramienta más importante es la vacuna contra el VPH, e intervención secundaria, cuyas modalidades incluyen la detección del ADN del VPH y la prueba de Papanicolaou. Actualmente, las vacunas de proteína recombinante contra el VPH se utilizan en muchos países del mundo. Activan la inmunidad humoral, lo que conduce a la producción de anticuerpos neutralizantes contra el VPH. La unión entre los anticuerpos y el virus impide su entrada a la célula, El método ha demostrado alta eficacia y seguridad <sup>34</sup>.

La mayoría de los países de América Latina han logrado introducir en la población la vacuna contra el VPH, es importante entender que aún se necesita alcanzar los porcentajes mayores de 90% en la cobertura especialmente en la población de niños de 9 años, la educación en las escuelas es una estrategia para evitar factores que puedan desencadenar esta patología <sup>60</sup>. La OMS indica que, se debe colocar a niñas de 9 hasta los 14 años antes de que inicien su actividad sexual, esta vacuna es altamente inmunogénica teniendo mayor eficacia y efectividad en jóvenes que eran seronegativas para VPH, en donde la vacuna tuvo menor eficacia en mujeres que ya han iniciado su vida sexual <sup>61</sup>.

La vacuna es la forma de prevenir posible infección de VPH funciona mediante la eliminación de ácidos nucleicos del virus, en donde da lugar a la conservación de la proteína de nucleocápside L1, va a estimular la inmunidad humoral y producir anticuerpos que son neutralizantes, entre las vacunas con mayor eficacia tenemos Gardasil 4, Cervarix, Gardasil 9, Cocolina y Walrinvax cada una tiene una función específica para un tipo específico de las cepas de VPH <sup>62</sup>.

### **Prueba de ADN-VPH**

La detección del VPH se ha implementado como un método de cribado para identificar lesiones precoces en el cérvix. En tiempos recientes, la identificación de genotipos del virus ha ofrecido avances significativos, proporcionándonos información sobre el riesgo de lesiones escamosas vinculadas con la infección. Según la región, la prueba puede realizarse de forma independiente o en combinación con análisis citológicos. La edad

recomendada para comenzar el cribado oscila entre los 25 y 30 años, finalizando alrededor de los 64 años. A pesar de su alta sensibilidad, la prueba de ADN-VPV no surtirá efecto sin una adecuada participación de la población objetivo <sup>34</sup>.

### **Prueba de Papanicolaou**

Es la prueba de cribado más tradicional para la prevención del cáncer de cuello uterino. Se toma una muestra de la unión escamoso-columnar y el material puede extenderse en un portaobjetos (citología convencional) o bien, se separa el cepillo del dispositivo de recolección y se coloca en un vial con líquido fijador para su posterior procesamiento (citología líquida). El diagnóstico citológico se basa en el sistema Bethesda para la notificación de citología cervical <sup>63</sup>.

### **El Tabaquismo como Co-factor Fisiopatológico**

El consumo de tabaco representa un factor de riesgo significativo que influye tanto en la aparición como en la progresión de lesiones cervicales tempranas, infecciones asociadas y formas más graves que pueden evolucionar hacia un cáncer invasivo. La relación entre fumar y el cáncer de cuello uterino ha sido estudiada durante décadas, y la evidencia disponible indica una asociación compleja y multifactorial. Esta conexión se fundamenta en los efectos nocivos de los componentes del humo del tabaco, que incluyen no solo la nicotina, sino también diversos carcinógenos y sustancias irritantes <sup>64</sup>.

Además de los factores propios del cuerpo humano, existen causas externas que pueden afectar la función del sistema inmune, provocando la activación del cáncer en el cuerpo humano. Uno de los factores más importantes que contribuyen al desarrollo del cáncer de cuello uterino es el tabaquismo, el cual representa entre el 20 a 25%. El humo del tabaco contiene sustancias químicas, que causan cáncer. A estos se les conoce como carcinógenos. En general, fumar causa el 30% de todas las muertes en las mujeres por cáncer de cérvix <sup>65</sup>.

Algunos de los químicos que se encuentran en el humo del tabaco incluyen:

- Nicotina: es la sustancia química del tabaco que hace difícil dejar de fumar. Produce efectos placenteros temporales en el cerebro. <sup>66</sup>.

- Acido cianhídrico: incluyen dolor de cabeza, debilidad, confusión y latidos cardíacos fuertes y pueden llevar rápidamente a convulsiones y a cáncer.
- Aldehído fórmico: compuesto orgánico volátil, incoloro, irritante y de olor penetrante<sup>66</sup>
- Plomo: exposición a niveles altos de plomo puede causar problemas de salud serios.
- Arsénico: puede provocar cáncer en pulmón y piel, e inclusive puede causar otros tipos de cánceres.
- Amoniaco: este aumenta el sabor del tabaco, enmascarar el olor y potencia el efecto de la nicotina.
- Benceno: Toxico.
- Monóxido de carbono: es un muy venenoso, al mezclarse con la hemoglobina de la sangre, obstaculiza el transporte de oxígeno por el organismo. Es un causante del cáncer del pulmón y de cervix.
- Nitrosaminas específicas del tabaco: son unos de los cancerígenos más activos y potentes presentes en el tabaco.
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos: son un grupo de más de 100 sustancias químicas diferentes que se forman durante la combustión de un tabaco, muy potentes para generar células cancerígenas en la mujer <sup>65</sup>.

Las fumadoras tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer cáncer de cervix a diferencia con las no fumadoras. Se han evidenciado subproductos del tabaco en la mucosidad cervical de mujeres con este hábito. Los investigadores sostienen que estas sustancias dañan el ADN de las células en el cuello uterino y contribuyen al origen del cáncer de cervix. Adicional, el tabaquismo produce que el sistema inmunitario sea menos eficaz en combatir las infecciones con VPH <sup>65</sup>.

En toda la célula, factores externos e internos pueden producir daños en el genoma o sea daños al ADN, los cuales, pueden llegar a ocurrir en una entre lesiones moleculares por día y por célula, las cuales son corregidas para evitar que la lectura de la información que

se encuentran en los genes se altere, en consecuencia, el proceso o mecanismo de reparación del ADN deben mantener o funcionar en forma constante para evitar un daño estructural de él <sup>65</sup>.

La célula puede seguir 3 caminos:

1. El proceso normal de cambios moleculares y modificaciones.
2. Apoptosis o muerte celular programada.
3. Cambios que originan el cáncer o carcinogénesis. El cáncer se origina en una célula la cual se multiplica, escapándose de la apoptosis y acumulando una serie de alteraciones genéticas o epigenéticas que conllevan a la aparición de una neoplasia <sup>65</sup>.

La asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer cervical ha sido corroborada por investigaciones epidemiológicas que relacionan la cantidad de cigarrillos fumados diariamente y la duración del hábito de fumar. La atención hacia el tabaco como un elemento que contribuye a la formación de cáncer cervical surge por la robusta correlación epidemiológica entre fumar y el cáncer de cuello uterino, así como por la posible influencia biológica de los agentes cancerígenos de la nicotina hallados en el moco cervical de quienes fuman <sup>65</sup>.

Se ha notado que el consumo de tabaco afecta el avance de las lesiones cervicales precoces hacia el cáncer invasivo. Investigaciones epidemiológicas han indicado que las mujeres que fuman son más propensas a sufrir lesiones cervicales de alto grado, como la neoplasia intraepitelial cervical. Entre los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la NIC se encuentra la infección por VPH, con la transmisión sexual siendo el método de contagio más común; se estima que cerca del 80 por ciento de las mujeres con vida sexual activa llegarán a entrar en contacto con el VPH en algún momento de sus vidas <sup>64</sup>.

Además de su papel en la carcinogénesis cervical, el tabaquismo también puede influir en el pronóstico y la respuesta al tratamiento del cáncer cervical. Se ha observado que las mujeres fumadoras tienen tasas de supervivencia más bajas y una mayor probabilidad de recurrencia después del tratamiento en comparación con las no fumadoras. Esto puede

deberse a una combinación de efectos directos del tabaquismo, y así como a sus efectos negativos en la salud general y la respuesta inmunitaria del organismo <sup>64</sup>.

### **Impacto del tabaquismo en el epitelio cervical**

En un estudio realizado a 807 pacientes en el laboratorio de biología celular en donde 178 mujeres son fumadoras, reportaron diversas atipias celulares en sus resultados de citología, por lo que se confirma que el consumo de tabaco es un factor predisponente para la aparición de lesiones cervicales, esto es debido a la gran cantidad de sustancias tóxicas y carcinogénicas que contiene el cigarrillo <sup>67</sup>.

De manera similar un estudio que tuvo como objetivo explorar los efectos del consumo de cigarrillo en los trastornos ginecológicos indica que la ingestión de SLT genera un cambio en la respuesta inmunitaria de las infecciones del tracto urinario, debido a que se ven afectados los linfocitos T, linfocito B, monocitos y granulocitos donde la población fumadora tiene menos NK circulante, por otro lado, mencionan que el benzopireno, tiene estrecha relación con el cáncer de cérvix ya que ejerce cambios en las células del cuello uterino y conduce la inmunosupresión lo que permite que las infecciones se desarrollen de manera más agresiva y puedan generar lesiones intracelulares <sup>68</sup>.

### **Estrés oxidativo inducido por el tabaco**

La OMS indica que el consumo de tabaco causa distintos tipos de toxicidad debido a la nicotina ya que un cigarrillo tiene más de 30 componentes en sus partículas entre las más tóxicas tenemos acetona, monóxido de carbono, níquel, benceno, amoníaco, estos compuestos generan daño a nivel celular, este deterioro es a causa del estrés oxidativo ya que esto genera un exceso de moléculas inestables, denominadas radicales libres, los cuales logran un desequilibrio en los electrones, por lo que genera daño o deterioro a nivel celular <sup>69</sup>.

### **Efecto Mutagénico de los Metabolitos**

El consumo de tabaco está fuertemente asociado con la aparición de alteraciones celulares en las citologías del cuello uterino, debido a los efectos mutagénicos de sus productos de descomposición, que pueden alcanzar el epitelio cervical a través del torrente sanguíneo y el moco cervical. Sustancias como las nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos

policíclicos generan aductos en el ADN, provocando mutaciones puntuales y daños cromosómicos <sup>70</sup>.

### **Impacto en la Respuesta Inmunológica**

El tabaco constituye uno de los contaminantes más importantes a los que los seres humanos han estado expuestos a lo largo de la historia. Su consumo se ha vinculado con daños que afectan prácticamente todos los sistemas del cuerpo, impactando a individuos en todas las etapas de la vida, desde el feto hasta la infancia, la adultez y la vejez <sup>71</sup>.

La exposición prolongada al humo de tabaco favorece la inflamación al estimular la producción de citoquinas proinflamatorias y al incrementar la acumulación de células del sistema inmune en las vías respiratorias, como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. Adicional, debilita las defensas innatas al reducir la producción de las proteínas del surfactante SP-A y SP-D, lo que provoca a una inmunosupresión asociada al hábito de fumar <sup>65</sup>.

El humo de tabaco distorsiona la función organización del epitelio ciliar, causando mayor resistencia en las vías respiratorias, incremento de células caliciformes secretoras de moco y mastocitos, y reducción de células ciliares y cuboideas. Como consecuencia lleva a una disminución en la producción de moléculas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antibacterianas, esenciales para la defensa del organismo frente a patógenos. Aumenta la permeabilidad del epitelio respiratorio, genera una depuración mucociliar incorrecta debido a la sobreproducción de moco, el acortamiento de los cilios y la disminución de la frecuencia de sus movimientos <sup>72</sup>.

Asimismo, el humo de tabaco afecta la función de los macrófagos alveolares, reduciendo su capacidad fagocitaria y aumentando la vulnerabilidad a infecciones respiratorias y al daño tisular. La disminución de la respuesta inmune innata provoca una defensa comprometida frente a infecciones virales y bacterianas, retrasando la eliminación de patógenos y favoreciendo la colonización crónica de las vías respiratorias <sup>72</sup>.

El tabaquismo como hábito produce una reducción sobre la hemodinámica del sistema, afecta a la defensa frente a infecciones bacterianas. Además, debilita el sistema inmune, incrementando la susceptibilidad a diversos tipos de enfermedades. La nicotina al actuar

como vasoconstrictor disminuye el suministro de sangre y, por ende, afecta la saturación de oxígeno y la llegada de nutrientes a los tejidos<sup>64</sup>.

Esta alteración en el suministro de oxígeno impacta de manera crucial en la capacidad del cuerpo en realizar el proceso satisfactorio de cicatrización. Además, se ha evidenciado que el tabaco debilita la respuesta inmune, incrementando la vulnerabilidad a infecciones en las heridas y extendiendo el tiempo de recuperación. Al afectar tanto el flujo sanguíneo como la oxigenación de los tejidos, el tabaco puede limitar la llegada de nutrientes y factores de crecimiento a la zona lesionada, retrasando así el proceso de curación<sup>73</sup>.

La carcinogénesis asociada al consumo de cigarrillo en mujeres provoca alteraciones en el sistema inmunológico, generando un desequilibrio entre la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, aumento de linfocitos T supresores/tóxicos, disminución de linfocitos T helper, reducción de células natural killer y niveles bajos de inmunoglobulinas. Estas alteraciones pueden conducir a una disminución significativa en el número de células de Langerhans en el cuello uterino de las mujeres fumadoras<sup>64</sup>.

### **Asociación entre tabaquismo y cáncer de cuello uterino**

El cáncer de cuello uterino tiene como su principal causa etiológica a la infección por el VPH. Sin embargo, la evidencia científica indica que el tabaquismo juega un papel importante como cofactor en su desarrollo. Un análisis sistemático y metaanálisis que abarcó 109 estudios hasta enero de 2021 reveló que las mujeres que fuman actualmente tienen un riesgo relativo (RR) de 1,70 (IC 95%: 1,53–1,88) para cáncer invasivo y 2,11 (IC 95%: 1,85–2,39) para lesiones preinvasivas, en comparación con aquellas que nunca han fumado. Asimismo, en exfumadoras, el riesgo también se mostró elevado (RR 1,13 para cáncer invasivo y 1,29 para lesiones preinvasivas)<sup>1</sup>.

Un ejemplo de ello es el estudio de tipo caso-control indicando que el humo del tabaco aumenta el riesgo de desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. Du et al. mencionan que las pacientes femeninas expuestas al humo de tabaco mantienen un mayor riesgo de presentar lesiones cervicales de alto grado, sobre todo cuando ya existe una previa infección recurrente por VPH. Adicional, investigaciones de Nagelhout et al.<sup>74</sup>

y Malevolti et al. sustentan que el humo del tabaco actúa como un factor de riesgo que beneficia al desarrollo de neoplasia cervical y cáncer de cérvix <sup>75</sup>.

Los análisis de dosis-respuesta mostraron que el riesgo de cáncer cervical tiende a aumentar dependiendo de la intensidad y duración de la exposición al humo del tabaco. En pacientes femeninas que fumaban alrededor de 10 cigarrillos al día el riesgo relativo (RR) fue de 1,72 (IC 95 %: 1,34–2,20) para cáncer invasivo además de 2,13 (IC 95 %: 1,86–2,44) para lesiones precancerosas. Adicional, el riesgo se incrementó según los paquetes al año consumidos y fue disminuyendo, considerando el cese del tabaquismo, confiriendo un beneficio a largo plazo, alcanzando niveles similares a los de las mujeres que nunca fumaron luego de 15 años.

De esta manera, los estudios de Lee et al <sup>76</sup>. Mostraron que fumadoras actuales como las exfumadoras presentan mayor riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en contraste con mujeres que no poseen este hábito. Estos resultados confirman que el tabaquismo no solo eleva el riesgo de cáncer de cuello uterino, sino que su efecto depende de la dosis y puede revertirse al abandonar el hábito <sup>75</sup>.

### **El Co-factor Central: Tabaquismo**

Diversos estudios epidemiológicos indican que el humo del tabaco actúa como un cofactor en la aparición del cáncer de cuello uterino, ya que las mujeres fumadoras presentan un riesgo mayor de desarrollar esta enfermedad en comparación con las no fumadoras <sup>77</sup>. Aunque esta relación no siempre se observa de manera independiente en los casos de carcinoma asociado al VPH, una proporción considerable de pacientes positivas para VPH que presentan la neoplasia son fumadoras <sup>78</sup>.

El humo del tabaco contiene más de 4,500 compuestos químicos, de los cuales aproximadamente 60 son carcinógenos, como el benzo(a)pireno y las nitrosaminas, capaces de provocar daño genético y favorecer la transformación maligna <sup>78</sup>. Investigaciones epidemiológicas también han demostrado que el tabaquismo puede favorecer la infección por VPH y el desarrollo de alteraciones citológicas. Tsimas et al. <sup>79</sup> y Siokos et al. <sup>80</sup> identificaron una asociación significativa entre el hábito de fumar y la presencia de infección por VPH y citologías cervicales anormales <sup>80</sup>.

### **Tabaquismo como cofactor en la persistencia y regresión de lesiones cervicales**

El tabaquismo se considera un cofactor relevante en la carcinogénesis del cuello uterino, ya que puede dificultar la regresión espontánea de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL). En un estudio prospectivo realizado con 516 mujeres diagnosticadas con LSIL, se encontró que la probabilidad de regresión a lo largo de 2 años fue significativamente menor en las fumadoras (55,0 %) en comparación con las mujeres que nunca habían fumado (68,8 %), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,004$ ). La regresión se definió como la obtención de dos citologías consecutivas negativas junto con colposcopia normal <sup>81</sup>.

Estos resultados indican que el consumo de tabaco reduce la capacidad del epitelio cervical para recuperarse de las alteraciones celulares. Asimismo, el riesgo de que las lesiones persistan se incrementó con la intensidad y duración del hábito de fumar, así como con un inicio más temprano del mismo ( $p = 0,003$ ;  $p < 0,001$  y  $p = 0,03$ , respectivamente). Las mujeres fumadoras presentaron el doble de riesgo de mantener una infección persistente por el VPH, con un odds ratio de 2,50 (IC 95 %: 1,30–4,81;  $p = 0,006$ ). El seguimiento clínico de 39,8 meses, 320 lesiones regresaron a citología normal, esta proporción fue menor en las mujeres expuestas al tabaco <sup>81</sup>.

La literatura científica muestra que el tabaquismo no solo afecta a la persistencia de la infección viral, también acelera la progresión de las displasias. Es alarmante que este efecto negativo también se observa con la exposición al humo de segunda mano desde edades tempranas. En datos de mujeres jóvenes expuestas al tabaco de segunda mano, la probabilidad de regresión de las lesiones a los dos años fue mucho menor (56,7 %) en contraste con el 85,9 % evidenciado en el grupo no expuesto ( $p < 0,001$ ). Los resultados mantienen su significancia estadística incluso después de ajustar por otros factores de riesgo de cáncer cervicouterino <sup>82</sup>.

Además del consumo activo de tabaco, la exposición al humo de segunda mano también se ha asociado con alteraciones citológicas en el cuello uterino. Ward et al <sup>83</sup>. demostraron que las mujeres expuestas al humo ambiental del tabaco mostraban una mayor frecuencia de citologías cervicales anormales en comparación con las no expuestas.

### **Impacto del tabaquismo en mujeres con VPH de alto riesgo 16 y 18**

Entre 2022 y 2024 se evaluó a 1048 mujeres positivas para VPH de alto riesgo, especialmente genotipos 16 y 18, para determinar el impacto del tabaquismo en los cambios histopatológicos cervicales. Tras la evaluación de 312 fumadoras y 312 no fumadoras, encontraron que la tasa de citologías normales fue menor en fumadoras (14 %) frente a no fumadoras (29 %). Las tasas de LSIL, HSIL, ASC-H y AGC-NOS fueron más elevadas en fumadoras, con diferencia significativa ( $p < 0,001$ ). En la biopsia colposcópica, las fumadoras presentaron mayor proporción de lesiones patológicas (28 % vs 23 %) <sup>84</sup>.

En el legrado endocervical (ECC), las fumadoras presentaron más LGSIL (32 % vs 18 %) y por ende menores resultados negativos (59 % vs 72 %), con diferencia significativa ( $p < 0,001$ ). El análisis por paquetes-año indicó que más de 20 paquetes-año aumentó 2,19 veces el riesgo de anomalías colposcópicas ( $p = 0,027$ ), y más de 13 paquetes-año incrementó 2,08 veces el riesgo en ECC ( $p = 0,008$ ). La sensibilidad fue del 40 % y 81 %, respectivamente, evidenciando asociación entre carga tabáquica y daño cervical. En conjunto, el tabaquismo prolongado y excesivo favorece la persistencia del VPH y la progresión de cambios neoplásicos cervicales <sup>85</sup>.

## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA**

El presente trabajo, titulado “Alteraciones celulares en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo” se determinó con la siguiente metodología:

### **Según en el enfoque:**

Este estudio se fundamentó en un enfoque cualitativo, ya que se centró en la recopilación y el análisis de datos provenientes de diversas fuentes bibliográficas de alto rigor. Al

tratarse de una revisión bibliográfica cualitativa, no se aplicó ningún método estadístico propio; únicamente se sistematizaron y reportaron los hallazgos estadísticos (odds ratios, riesgos relativos, intervalos de confianza, valores p) tal como fueron presentados por los autores de los estudios primarios incluidos.

**Según el nivel:**

El estudio fue de tipo descriptivo, ya que se llevó a cabo un análisis detallado de la información extraída de bases de datos científicas actualizadas, resaltando y relacionando las características de los hallazgos reportados en la literatura actual sobre las lesiones celulares vinculadas al tabaquismo, los grupos de riesgo más comunes y las pruebas citológicas utilizadas para su identificación.

**Según el diseño:**

Se trató de una investigación documental y no experimental, desarrollada bajo la modalidad de revisión bibliográfica. Por ser de carácter bibliográfico no se encontró la necesidad de manipular variables, sino que se trabajó tal cual como los hechos fueron presentados y descritos.

**Según el corte:**

El estudio fue de corte transversal, debido a que se efectuó dentro de un tiempo determinado comprendido entre los años 2020 y 2025, obteniéndose un conjunto único de resultados correspondientes a ese intervalo temporal.

**Según la cronología de los hechos:**

La investigación fue de tipo retrospectiva, debido a que se basó en la consulta y análisis de fuentes y documentos científicos ya existentes antes del desarrollo del presente trabajo, los cuales se analizaron minuciosamente.

**Técnicas de recolección de datos:**

**Técnica:**

Se hizo uso de la técnica de observación documental, que consistió en la búsqueda sistemática en varias bases de datos científicas para el procesamiento de la información de manera descriptiva.

**Procedimiento:**

Se basó en la búsqueda, revisión y análisis de las diversas fuentes de información científica.

**Estrategia de búsqueda bibliográfica**

Para la identificación de la literatura relevante, se realizó una búsqueda estructurada en las siguientes bases de datos científicas: PubMed, ScienceDirect, SciELO, Google Scholar, PLoS One, BVS (Biblioteca Virtual en Salud), así como repositorios institucionales (Repositorio Institucional de la Universidad Nacional de Chimborazo, Repositorio del Tecnológico de Antioquia y Repositorio de la Universidad Estatal Península de Santa Elena).

**Palabras clave utilizadas** (en español e inglés):

- Español: *tabaquismo, citología cervical, cáncer de cuello uterino, virus del papiloma humano, alteraciones celulares, lesiones intraepiteliales, Papanicolaou, factor de riesgo.*
- Inglés: *smoking, cervical cytology, cervical cancer, human papillomavirus, cellular alterations, intraepithelial lesions, Papanicolaou, risk factor.*

**Operadores booleanos empleados:**

- **AND** para combinar términos: *tabaquismo AND citología cervical, smoking AND cervical cytology, VPH AND tabaquismo, HPV AND smoking AND cervical cancer.*
- **OR** para incluir sinónimos: *tabaquismo OR consumo de tabaco OR fumar, citología cervical OR prueba de Papanicolaou OR tamizaje cervical, alteraciones celulares OR displasia OR lesiones intraepiteliales.*
- **NOT** para excluir términos no relevantes: *NOT tratamiento* (cuando se enfocaba solo en terapéutica sin relación con citología).

Se utilizaron frases exactas entre comillas para búsquedas específicas, como "*alteraciones celulares en citología cervical*" y "*tabaquismo como factor de riesgo*".

**Población de estudio y muestra****Población:**

Una vez aplicados los criterios de búsqueda y mediante la utilización de los operadores booleanos (AND, OR, NOT) junto con las palabras clave especificadas, la población quedó constituida por 47 artículos científicos publicados en bases de datos como PubMed (10), World Health Organization (8), SciELO (9), National Library Of Medicine (20) que mostraron información sobre las alteraciones en citología cervical y el tabaquismo como factor de riesgo.

### **Muestra**

Posteriormente, tras una revisión más detallada del texto completo y la aplicación de los criterios de exclusión, se seleccionaron artículos para el análisis profundo. Finalmente, 18 documentos únicos constituyeron la muestra final que respondía directamente a los objetivos del estudio. Estos 18 artículos son los que se presentan y analizan en las tablas de resultados (Tablas 1, 2 y 3) y en la discusión. La distribución de las fuentes fue la siguiente: SciELO (3), PubMed (3), World Health Organization (2), National Library of Medicine (10).

### **Criterios de inclusión y exclusión aplicados**

#### **Criterios de inclusión**

- Artículos científicos y documentos publicados en los últimos 5 años.
- Estudios y revisiones bibliográficas que analicen la asociación entre el consumo de tabaco y las alteraciones celulares observadas en citologías cervicales.
- Revistas, libros y publicaciones científicas que describan de manera específica los métodos citológicos y de laboratorio empleados para identificar cambios celulares relacionados con el hábito del tabaquismo.

#### **Criterios de exclusión**

- Documentos que contemplan el tema en estudio pero que mantengan datos desactualizados que no aporten con la vigencia del trabajo.
- Artículos que, a pesar de enforcar el tema de estudio, no presentaron relación directa con la asociación entre el consumo de tabaco y las alteraciones celulares en muestras citológicas del cuello uterino.

- Estudios con resultados dirigidos al ámbito clínico, con poco enfoque en el área del laboratorio clínico.

**Métodos de análisis:**

Se realizó el análisis y síntesis de la información recolectada de diversas bases científicas, encontrando literatura científica como artículos, libros, manuales y sitios web de organizaciones nacionales e internacionales, aplicando el enfoque del método teórico.

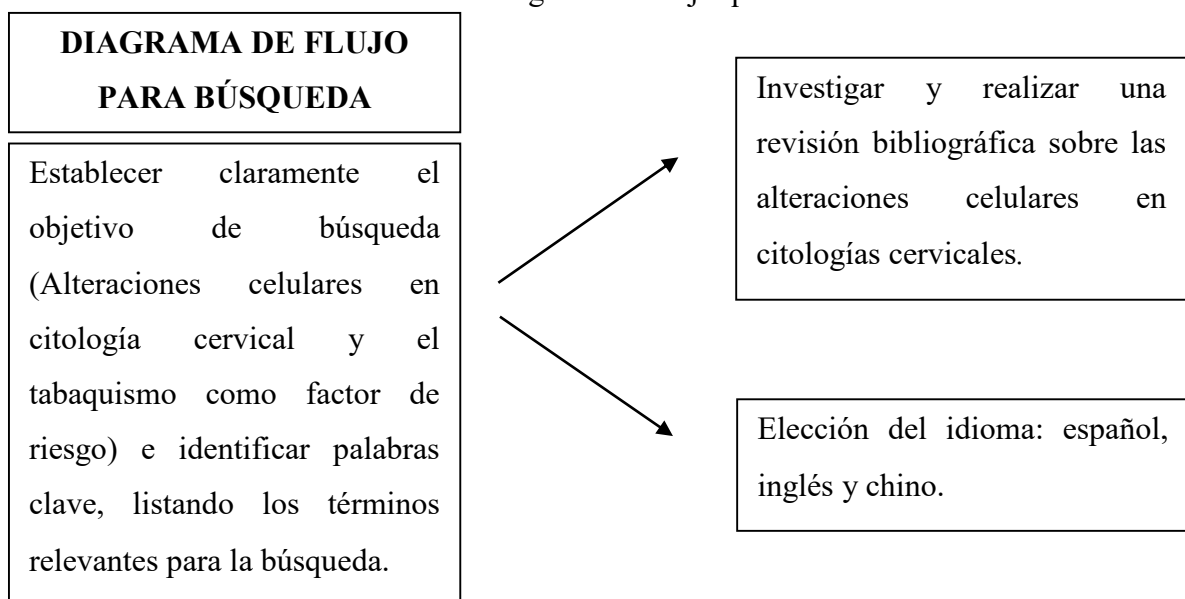
**Procesamiento de datos:**

Al tratarse de una investigación con enfoque cualitativo, el proceso metodológico se centró en el análisis de contenidos y la interpretación de la evidencia obtenida en la búsqueda bibliográfica, que evidenció datos cualitativos. A través de este proceso se permitió organizar, clasificar y comprender los datos extraídos de las diversas fuentes examinadas, con base en la evidencia científica disponible.

**Consideraciones éticas:**

No se presentaron conflictos bioéticos, dado que la investigación no involucró muestras biológicas. Se respetaron plenamente las normas éticas de la investigación científica, garantizando el uso responsable y no maleficente de la información recopilada.

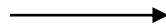
Se describió estrategias de búsqueda bibliográfica con una secuencia siguiendo el diagrama de flujo que se muestra a continuación:



**Búsqueda de las fuentes de información**

**Base de datos científicas:**

Medigraphic, SciELO, SEMERGEN, Elsevier, Google Académico, ProQuest, Crónicas Científicas, Portales Médicos, PubMed, Scopus, SEIMC.



**Artículos revisados: 47**

SciELO (9), PubMed (10), World Health Organization (8), National Library of Medicine (20).

De acuerdo con los criterios de inclusión se obtuvieron 47 artículos seleccionados que responden con información útil publicada en los últimos 10 años.



Según los criterios de exclusión se descartaron 29 artículos los cuales no incluían información pertinente a la población de estudio ni contribuían con los resultados que se buscaban.

**Artículos seleccionados: 18**

SciELO, PubMed, World Health Organization, National library of medicine.



Análisis, resumen, parafraseo de la información y citas en normas Vancouver.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 1** Tipos de alteraciones celulares en citologías cervicales reportadas

Autor/año	País/contexto	Muestra	Tipo de alteraciones celulares identificadas	Frecuencia reportada	Principales hallazgos
Kayar I. et al. <sup>84</sup> , 2025	Turquía / Mujeres con infección por VPH de alto riesgo, divididas en fumadoras y no fumadoras, a las que se les ha realizado un examen citológico e histopatológico en un hospital universitario	624 fumadoras / 312 no fumadoras)	LSIL, HSIL y citologías anormales	LSIL: 32 % en fumadoras vs 18 % en no fumadoras.	Las mujeres fumadoras presentaron mayor proporción de lesiones intraepiteliales cervicales y mayor presencia de lesiones de alto grado. Los resultados histopatológicos anormales se correlacionaron de forma significativa con el tabaquismo (OR 1.79; $p=0.001$ ).
Carp CE et al. <sup>86</sup> , 2026	Rumania / Mujeres con citologías anormales evaluadas según hábito tabáquico (fumadoras vs no fumadoras)	351 mujeres	ASC-US, HSIL y persistencia de lesiones	ASC-US: 26.1 % en fumadoras vs 14.7 % en no fumadoras	Se identificó una mayor proporción de células escamosas atípicas en mujeres fumadoras y mayor persistencia de las lesiones tras dos años de seguimiento (OR 3.07; $p=0.023$ ).
Tsima et al. <sup>79</sup> , 2024	Botswana / Mujeres atendidas en programa de tamizaje cervical, clasificadas según hábito tabáquico	171 mujeres sometidas a tamizaje cervical	ASC-US, LSIL y HSIL	ASC-US: 11.3 % vs 6.1%; LSIL: 20.8 % vs 10.0%; HSIL: 15.1 % vs 5.4%	Las fumadoras presentaron mayor frecuencia de todas las categorías de alteraciones citológicas, con una asociación significativa

	(fumadoras vs no fumadoras)					especialmente en las lesiones de alto grado (OR 3.12; $p < 0.001$ ).
Muhad et al. <sup>87</sup> 2020	Siria/ Mujeres adultas atendidas en consulta ginecológica para tamizaje cervical en hospital de atención secundaria en relación con el tabaquismo activo	Mujeres evaluadas por citología cervical Las pacientes se dividieron en dos grupos: fumadoras (70 casos) y no fumadoras (30 casos).	ASC-US, LSIL y HSIL	ASC-US: 28 % vs 16 %; LSIL: 20 % vs 12 %; HSIL: 12 % vs 5.3 %		El tabaquismo se relacionó con mayor frecuencia de alteraciones celulares en todas las categorías citológicas evaluadas, con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.031$ ).
Gomez et al. <sup>65</sup> , 2020	Colombia / Mujeres atendidas en consulta ginecológica con VPH y tabaquismo como factores de riesgo	Mujeres sometidas a tamizaje 400 (100 fumadoras vs 300 no fumadoras)	ASC-US, LSIL y HSIL	ASC-US: 18 % vs 12 %; LSIL: 32 % vs 18 %; HSIL: 14 % vs 7 %		Las mujeres fumadoras mostraron mayor prevalencia de alteraciones citológicas en comparación con las no fumadoras, evidenciando una asociación significativa entre tabaquismo y cambios celulares cervicales (OR 1.92; $p = 0.004$ ).
White CM et al. <sup>56</sup> , 2020	Irlanda/ estudio prospectivo en mujeres VPH positivas con citología cervical anormal evaluadas mediante biomarcadores p16/Ki-67	275 mujeres con citología ASC-US o LSIL seguidas durante 24 meses	Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado (LSIL) y progresión a lesiones de alto grado (CIN2+ y CIN3+) asociadas a	OR 1.67 para positividad p16/Ki-67 en fumadoras; OR 1.81 para CIN2+; OR 2.45 para CIN3+		La exposición al humo del tabaco medida mediante metabolitos urinarios de nicotina se asoció con mayor activación de biomarcadores celulares de transformación y mayor riesgo de progresión hacia lesiones cervicales de alto grado.

				expresión p16/Ki-67		
Melo et al. <sup>2</sup> , 2019	Chile/ Estudio realizado en estudiantes universitarias sexualmente activas de 18-24 años evaluando citología cervical	Estudio realizado en estudiantes universitarias sexualmente activas de 18-24 años.		Inflamación inespecífica o hemorrágica, frotis atípicos (ASC-US) y neoplasia intraepitelial cervical grado I (CIN I)	46.9 % presentaron alteraciones citológicas; inflamación inespecífica 29.4 %; frotis atípico 10.2 %; 11.9 % presentaron frotis atípico o CIN I; VPH de alto riesgo 24.3 %	Se observó asociación significativa entre alteraciones citológicas ( $p < 0.0001$ ). Entre las mujeres con VPH de alto riesgo, el 67.4 % presentó citología cervical alterada, lo que evidencia la vulnerabilidad de mujeres jóvenes a la persistencia viral y desarrollo de lesiones intraepiteliales
Malevolti et al. <sup>75</sup> 2023	Alemania/ Estudio retrospectivo en clínica universitaria evalúa tabaquismo activo, pasivo y exposición por pareja fumadora en mujeres sometidas a citología cervical	1540 mujeres evaluadas mediante prueba de Papanicolaou		Anomalías citológicas cervicales y lesiones intraepiteliales cervicales (CIN 1-3)	544 mujeres (35.32 %) con anormalidades celulares; 112 casos correspondieron a lesiones CIN 1-3, de las cuales 39.29 % eran fumadoras, 19.64 % tenían exposición pasiva y 24.11 % tenían pareja fumadora.	Los efectos nocivos del tabaquismo activo, pasivo y la exposición a los componentes del tabaco a través de una pareja fumadora activa, se atribuye a la reducción catalítica de la autodefensa cervical y la alteración general de la inmunidad cervical que resulta de la exposición del cuello uterino a niveles elevados de nicotina-cotina y sustancias químicas cancerígenas relacionadas con el tabaquismo.
Hindawi et al. <sup>56</sup> 2024	Irak/ Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el Al-Elwiya Maternity Teaching Hospital que analizó los resultados de la citología cervical a	560 mujeres que se realizaron una citología cervical entre los años 2019 y 2020		Alteraciones intraepiteliales (lesiones epiteliales displásicas) identificadas en	403 mujeres (72 %) negativo para daños intraepiteliales; 136 casos (24.3 %) indicaron	La evidencia y la edad se vincularon de manera concreta con las alteraciones citológicas, lo que reafirman la relevancia del tamizaje cervical y del seguimiento temprano

---

través de una prueba de  
Papanicolaou.

las placas con irregularidades en el para identificación de lesiones  
frotis cervicales epitelio cervical. precoces.

---

**Nota:** *ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VPH: virus del papiloma humano; OR: odds ratio.*

## Resultados Tabla 1

En la tabla 1 se presentaron los tipos de alteraciones celulares que se hallaron en citologías cervicales, según 9 investigaciones llevadas a cabo en diferentes escenarios poblacionales y clínicos. Las investigaciones se llevaron a cabo en países como Irak, Alemania, Chile, Irlanda, Colombia, Siria, Botswana, Rumanía y Turquía. Estas incorporaron a mujeres que participaron en programas de tamizaje cervical, consultas ginecológicas o seguimientos clínicos.

Los resultados mostraron que las alteraciones citológicas más reportadas fueron ASC-US, LSIL y HSIL, además de otras formas de anomalías celulares o lesiones intraepiteliales. En el estudio de Kayar et al.<sup>84</sup>, realizado en Turquía con 624 mujeres, se identificó una mayor proporción de lesiones intraepiteliales de bajo grado, reportándose LSIL en 32 % de las fumadoras y 18 % de las no fumadoras, junto con la presencia de citologías anormales y lesiones de alto grado.

De forma similar, Carp et al.<sup>(2)</sup> analizaron 351 mujeres con citologías anormales y reportaron que la alteración más frecuente correspondió a ASC-US, observándose 26.1 % en fumadoras y 14.7 % en no fumadoras, además de persistencia de las lesiones durante el seguimiento.

En Botswana, Tsimba et al.<sup>79</sup> evaluaron 171 mujeres sometidas a tamizaje cervical, encontrando diferentes categorías de alteraciones citológicas, entre ellas ASC-US, LSIL y HSIL. En este estudio se reportaron porcentajes de ASC-US de 11.3 % frente a 6.1 %, LSIL de 20.8 % frente a 10.0 % y HSIL de 15.1 % frente a 5.4 %.

Resultados semejantes se observaron en el estudio de Muhad et al.<sup>(4)</sup> realizado en Siria, donde se identificaron alteraciones citológicas en todas las categorías evaluadas: ASC-US (28 % frente a 16 %), LSIL (20 % frente a 12 %) y HSIL (12 % frente a 5.3 %).

En el contexto latinoamericano, Gómez et al.<sup>65</sup>, analizaron 400 mujeres atendidas en consulta ginecológica y reportaron también la presencia de ASC-US, LSIL y HSIL, siendo las lesiones de bajo grado una de las alteraciones más frecuentes, con 32 % frente a 18 %.

Otros estudios reportaron diferentes tipos de alteraciones celulares. White et al. <sup>(6)</sup> evaluaron 275 mujeres con citología ASC-US o LSIL y describieron la progresión hacia lesiones intraepiteliales de mayor grado, como CIN2+ y CIN3+, asociadas a la expresión de biomarcadores celulares.

En Chile, Melo et al.<sup>2</sup>, analizaron estudiantes universitarias sexualmente activas y reportaron que el 46.9 % presentó algún tipo de alteración citológica, incluyendo inflamación inespecífica, ASC-US y neoplasia intraepitelial cervical grado I. Asimismo, se observó presencia de VPH de alto riesgo en el 24.3 % de los casos.

En el estudio de Siokos et al.<sup>80</sup>, realizado en Alemania con 1540 mujeres sometidas a prueba de Papanicolaou, se identificaron anomalías citológicas en el 35.32 % de las participantes, incluyendo lesiones intraepiteliales cervicales de distintos grados.

Finalmente, Al-Hindawi et al. <sup>4</sup>, evaluó 560 citologías cervicales en Irak, reportando que el 24.3% de las mujeres presentó alteraciones epiteliales cervicales, mientras que el 72 % no presentó lesión intraepitelial ni malignidad.

De manera consistente, las evidencias señaladas revelan que las alteraciones ASC-US, LSIL y HSIL son las más comunes, además de otros cambios epiteliales identificados a través de la citología cervical en diversas poblaciones estudiadas.

## **Discusión**

Al analizar los estudios incluidos, varios autores coinciden en que las alteraciones citológicas más reportadas en las citologías cervicales corresponden a ASC-US, LSIL y HSIL. En este sentido, Kayar et al.<sup>84</sup>, Tsima et al. <sup>79</sup> y Muhad et al. <sup>(4)</sup> describen patrones similares en sus poblaciones de estudio, ya que en los tres trabajos se identificaron estas categorías dentro de las citologías evaluadas. En particular, Kayar et al. <sup>84</sup> reportaron una mayor proporción de lesiones de bajo grado (LSIL), mientras que Tsima et al.<sup>79</sup> y Muhad et al. <sup>4</sup>, también evidenciaron la presencia de ASC-US, LSIL y HSIL en las muestras analizadas.

Estos hallazgos sugieren que las lesiones intraepiteliales de bajo grado y las citologías atípicas constituyen hallazgos frecuentes en diferentes contextos de tamizaje cervical.

De forma similar, Carp et al. <sup>(2)</sup> y Gómez et al. <sup>.65</sup>, también identificaron alteraciones citológicas dentro de las categorías del sistema Bethesda. Carp et al. <sup>(2)</sup> señalaron una

mayor proporción de ASC-US en las citologías anormales evaluadas, mientras que Gómez et al. <sup>65</sup> reportaron con mayor frecuencia lesiones de bajo grado como LSIL. Aunque ambos estudios coinciden en la presencia de citologías anormales, la alteración predominante no fue la misma.

En este sentido, Melo et al. <sup>2</sup> hallaron que el 46.9 % de las mujeres estudiadas mostraron algún tipo de alteración citológica, mientras que Siokos et al. <sup>80</sup> detectaron irregularidades celulares en el 35.32 % de las citologías examinadas. La mayoría de las mujeres evaluadas por medio del Papanicolaou pueden mostrar alteraciones celulares que son detectables en los programas de tamizaje, como lo indican ambos resultados.

No obstante, no todos los estudios indican proporciones parecidas de cambios citológicos. Como muestra, Hindawi <sup>(4)</sup> indico que la mayor parte de las citologías estudiadas no mostraban ni malignidad ni lesión intraepitelial, y las alteraciones en el epitelio se observaron en una proporción más baja de los casos. Este resultado contrasta con lo reportado por Melo et al. <sup>2</sup> y Siokos et al. <sup>80</sup>, quienes describieron una mayor frecuencia de citologías alteradas.

Por otra parte, algunos estudios han informado que en poblaciones con un tamizaje cervical normal también se presentan anomalías citológicas con una frecuencia significativa. Estas discrepancias podrían ser el resultado de las variaciones en la magnitud de la muestra, las particularidades demográficas de las participantes o los criterios de selección que se aplican en cada estudio.

Al igual, White et al. <sup>(6)</sup> examinan desde un punto de vista distinto, su investigación se enfocó en mujeres con citologías anormales, concretamente ASC-US o LSIL, y analizan la posible evolución hacia lesiones intraepiteliales más graves como CIN2+ y CIN3+. La diferencia entre este método y el que se emplea en otras radica en que, en estas últimas, se estudia sobre todo la existencia de alteraciones citológicas en grupos poblacionales a los cuales se les ha sometido a tamizaje. El análisis de White et al. (19) brinda información importante acerca de cómo han cambiado las alteraciones celulares observadas a través de la citología cervical, a pesar de estas diferencias en los métodos.

La literatura analizada en general establece que las variaciones citológicas mayormente encontradas son ASC-US, LSIL y HSIL, no obstante, la frecuencia de cada una puede variar entre los distintos estudios encontrados. Existe la posibilidad de que estas divergencias estén vinculadas con las discrepancias en la población de estudio, el entorno clínico de las pacientes y los criterios de selección aplicados para cada investigación. Pese a todo esto, los hallazgos subrayan la importancia de la citología cervical como método de identificación de alteraciones celulares en el epitelio del cuello uterino.

**Tabla 2.** Mecanismos del daño celular inducido por el tabaquismo en epitelio cervical

<b>Autor / Año</b>	<b>Compuesto del tabaco implicado</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Efecto sobre el epitelio cervical</b>	<b>Hallazgos principales</b>
Kangl et al. <sup>88</sup> , 2022	Nicotina y otros derivados del humo del tabaco	Alteración de la respuesta inmunológica local y disminución de la actividad de células inmunitarias cervicales	Mayor susceptibilidad del epitelio cervical a la infección y persistencia del VPH	El tabaquismo favorece la persistencia del VPH al alterar la inmunidad local del epitelio cervical, lo que incrementa el riesgo de desarrollo de alteraciones citológicas y progresión hacia lesiones intraepiteliales.
Mark et al. <sup>89</sup> , 2024	Condensado de humo de cigarrillo	Activación de la transición epitelio-mesénquima (EMT) mediante señalización molecular y activación de receptores tirosina-quinasa	Cambios morfológicos celulares, pérdida de adhesión epitelial y aumento de la capacidad migratoria celular	La exposición al condensado de humo de cigarrillo induce cambios morfológicos en células cervicales positivas para VPH, promoviendo características celulares asociadas con progresión tumoral.
Aguayo F et al. <sup>78</sup> , 2020	Compuestos del humo de tabaco, nicotina, hidrocarburos aromáticos policíclicos	Producción de estrés oxidativo, activación de vías oncogénicas y deterioro molecular del ADN. Inmunosupresión, activación de EGFR/PI3K/AKT, incremento de E6/E7.	Cambios epigenéticos y genéticos que benefician la carcinogénesis en el cervix	Los componentes cancerígenos del humo del tabaco actúan con la infección por VPH, agravando el daño genético y estimulando que las lesiones intraepiteliales progresen hacia cáncer de cervix.
Zhao et al. <sup>42</sup> , (2023)	Exposición directa y pasiva al humo de tabaco	Alteración del sistema inmunitario, aumento del estrés oxidativo y daño celular	Incremento de anomalías citológicas cervicales y mayor progresión de lesiones asociadas al VPH	La exposición al humo del tabaco se asocia con mayor frecuencia de anomalías citológicas cervicales, especialmente en mujeres con infección por VPH.

Malevolti MC et al. <sup>75</sup> , 2023	Humo de tabaco ambiental (second-hand smoke), mezcla de nitrosaminas y compuestos carcinógenos	Exposición prolongada a compuestos carcinogénicos presentes en el humo ambiental	Mayor riesgo de lesiones intraepiteliales cervicales y progresión a cáncer	La exposición pasiva al humo del tabaco incrementa significativamente el riesgo de lesiones cervicales precancerosas y cáncer de cuello uterino.
White CM et al., <sup>(6)</sup> 2020	Metabolitos urinarios de nicotina	Activación de biomarcadores de proliferación celular y transformación tumoral.	Mayor expresión de p16/Ki-67 relacionada con lesiones intraepiteliales de alto grado	Las mujeres con mayor exposición al tabaco presentaron incremento en la expresión de biomarcadores celulares asociados con neoplasia cervical de alto grado.

**Nota:** EMT (transición epitelio-mesénquima); VPH (virus del papiloma humano); EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico); PI3K/AKT (vía de señalización intracelular); E6/E7 (oncoproteínas del VPH); p16/Ki-67 (biomarcadores asociados a proliferación celular y transformación neoplásica).

## Resultados

En relación con los compuestos del tabaco y sus efectos sobre el epitelio cervical, los estudios analizados mostraron que diversas sustancias presentes en el humo del tabaco pueden generar cambios biológicos que favorecen el desarrollo de alteraciones celulares y la progresión de lesiones asociadas al VPH.

Kangl et al.<sup>88</sup>, identificaron que la nicotina y otros derivados del humo del tabaco pueden alterar la respuesta inmunológica local del cuello uterino.

De acuerdo con los autores, esta alteración está vinculada a una reducción de la actividad de las células inmunitarias del epitelio cervical, lo que hace que el tejido sea más susceptible a la infección y permanencia del VPH. Este proceso puede resultar en el desarrollo de anomalías citológicas y en la progresión de afecciones intraepiteliales.

Por su parte, Mark et al. <sup>(11)</sup> evaluaron los efectos del condensado de humo de cigarrillo sobre células cervicales positivas para VPH. Los resultados mostraron que la exposición a este compuesto puede inducir la transición epitelio-mesénquima (EMT), proceso asociado con cambios morfológicos celulares, pérdida de adhesión epitelial y aumento de la capacidad migratoria de las células. Estos cambios celulares se relacionan con características propias de la progresión tumoral.

De manera similar, Aguayo F et al. <sup>78</sup> describieron que diversos compuestos carcinógenos presentes en el tabaco, entre ellos hidrocarburos aromáticos policíclicos y nicotina, pueden activar múltiples vías oncogénicas y generar estrés oxidativo con daño molecular en el ADN. Los autores señalan que estos mecanismos pueden provocar alteraciones genéticas y epigenéticas que favorecen el proceso de carcinogénesis cervical, especialmente cuando interactúan con la infección por VPH.

Asimismo, Zhao et al. <sup>42</sup> analizaron la exposición directa y pasiva al humo de tabaco y su relación con las alteraciones citológicas cervicales. Los hallazgos mostraron que esta exposición se asocia con alteraciones del sistema inmunitario, incremento del estrés oxidativo y daño celular, factores que se relacionan con una mayor frecuencia de anomalías citológicas cervicales, particularmente en mujeres con infección por VPH.

En cuanto a la exposición ambiental, Malevolti MC et al.<sup>75</sup>, evaluaron los efectos del humo de tabaco ambiental o de segunda mano. Los autores reportaron que la exposición

prolongada a compuestos carcinogénicos presentes en este tipo de humo, como nitrosaminas y otros derivados, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales cervicales y con la progresión hacia cáncer de cuello uterino.

Finalmente, White CM et al. <sup>6</sup>, aporta una visión crucial en la relación entre la exposición al tabaco y la presencia de biomarcadores tisulares vinculados con daños en el cervix. Los autores demuestran que, al estimar metabolitos urinarios de nicotina, las pacientes con una alta exposición al tabaco, incrementaban la expresión de biomarcadores de proliferación celular como Ki-67 y p16. Todos ellos vinculados con lesiones intraepiteliales de alto grado.

Las bases de datos analizadas, en general, indican que varios compuestos del humo de tabaco tienen la posibilidad de actuar a través de distintos mecanismos biológicos. Estos incluyen alteraciones inmunológicas, activación de vías oncogénicas, aparición de estrés oxidativo y variaciones en la proliferación celular. Todo esto puede inducir negativamente en el epitelio del cuello uterino y ayuda al surgimiento y evolución de lesiones vinculadas al VPH.

## **Discusión**

Diversos estudios han analizado los mecanismos mediante los cuales los compuestos presentes en el humo del tabaco pueden influir en el epitelio cervical y favorecer la evolución de lesiones asociadas al VPH. En este contexto, Kangl et al. <sup>88</sup>, señalan que la nicotina y otros derivados del humo del tabaco pueden alterar la respuesta inmunológica local del cuello uterino, disminuyendo la actividad de las células inmunitarias presentes en el epitelio cervical. Esta alteración favorece la persistencia del VPH y aumenta la susceptibilidad del tejido cervical a desarrollar alteraciones citológicas.

De manera similar, Zhao et al. <sup>42</sup> también describen que la exposición al humo del tabaco, tanto directa como pasiva, puede provocar alteraciones del sistema inmunitario y un incremento del estrés oxidativo, factores que se relacionan con una mayor frecuencia de anomalías citológicas cervicales. En ambos estudios se observa que la alteración de los mecanismos de defensa del epitelio cervical constituye un elemento clave que podría facilitar la persistencia viral y el desarrollo de cambios celulares.

Por otro lado, varios autores han analizado el efecto del tabaco desde una perspectiva molecular, la cual está conectada con la transformación de las células. De igual manera, Mark et al. <sup>(11)</sup> detectaron que el condensado de humo de cigarrillo puede provocar la transición epitelio-mesénquima (EMT), un proceso que se distingue por variaciones morfológicas en las células, disminución de la adherencia epitelial y una mayor capacidad migratoria celular. Estos rasgos están vinculados con los procesos asociados a la progresión tumoral.

Complementando, Aguayo F et al. <sup>78</sup>, demuestra que varios compuestos carcinógenos del humo del tabaco, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la nicotina, activan varias vías oncogénicas y producen estrés oxidativo dañando el ADN a nivel molecular. Según mencionados autores, estos mecanismos pueden generar alteraciones genéticas y epigenéticas que apoyan el proceso de carcinogénesis cervical, especialmente cuando interactúan al mismo tiempo con la infección por VPH.

En relación con la exposición pasiva al humo del tabaco, Malevolti MC et al. <sup>(14)</sup> reportaron que la exposición prolongada al humo de tabaco ambiental, el cual contiene nitrosaminas y otros compuestos carcinogénicos, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales cervicales y con la progresión hacia cáncer de cuello uterino. Este resultado coincide parcialmente con lo descrito por Zhao et al. <sup>(13)</sup>, quienes también identificaron una asociación entre la exposición al humo del tabaco y el incremento de anomalías citológicas cervicales.

Sin embargo, mientras Zhao et al. <sup>90</sup>, subrayan principalmente la función de las alteraciones inmunológicas y el estrés oxidativo, Malevolti MC et al. <sup>75</sup>, resaltan el impacto acumulativo de los componentes carcinógenos que se encuentran en el humo ambiental. Por otra parte, ciertas investigaciones han examinado biomarcadores celulares que muestran los impactos biológicos del tabaco en el epitelio cervical.

En este contexto, White CM et al. <sup>(6)</sup> estudiaron la relación entre la exposición con el tabaco y la manifestación de biomarcadores tisulares específicos a las lesiones cervicales. Los autores documentaron que las pacientes con un contacto mayor al tabaco mostraban un incremento en la expresión de biomarcadores de proliferación celular, como Ki-67 y

p16; estos están vinculados con lesiones intraepiteliales de alto grado. Este hallazgo indica una relación en donde la exposición al tabaco está vinculada a procesos de multiplicación celular que intensifican el avance de las lesiones cervicales.

Desde un punto de vista crítico, es relevante tener en cuenta que las investigaciones analizadas explican diferentes modos en los que el tabaco puede afectar el epitelio cervical; no obstante, la mayor parte está de acuerdo en que la infección por VPH tiende a incrementar estos efectos. Esto indica que el tabaquismo podría funcionar más como un elemento que favorece la persistencia del virus y el avance de las lesiones en el cuello, en lugar de ser un factor causal independiente.

Además, es importante resaltar que las discrepancias entre los resultados se deben en gran medida a diversos métodos de diseño, la población examinada y la disparidad en los indicadores de exposición empleados para su evaluación. No obstante, fuera de estas particularidades, la evidencia indica que el tabaquismo, tanto activo como pasivo, representa un factor importante para la evolución de las alteraciones del epitelio cervical

**Tabla 3.** Asociación entre tabaquismo y alteraciones celulares en citologías cervicales

<b>Autor / Año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Resultados principales</b>	<b>Asociación con tabaquismo (OR / RR)</b>	<b>Observaciones relevantes</b>
Kayar I et al. <sup>84</sup> , 2025	Caso-control	420 Mujeres con infección por VPH de alto riesgo	Mayor presencia de lesiones intraepiteliales cervicales en mujeres fumadoras	OR persistencia lesión = 3.07 ( $p < 0.05$ )	El tabaquismo se identificó como factor asociado a cambios histopatológicos cervicales
Tsima et al. <sup>79</sup> , 2024	Estudio transversal	382 Mujeres de comunidades indígenas en Botswana	Incremento de infección por VPH y citología anormal en fumadoras	Asociación significativa AOR = 1.74 (IC95 % 1.09–2.79)	El tabaquismo favorece persistencia viral y anomalías citológicas
Ward KK et al. <sup>83</sup> , (2020)	Estudio observacional	4403 mujeres hispanas (73 %) y no hispanas (27 %) de entre 18 y 55 años	Mayor prevalencia de citología anormal en mujeres expuestas al humo	Humo pasivo OR = 1.70 (95 %CI: 1.14–2.52); Tabaquismo activo OR = 1.45 (95 %CI: 1.03–2.04)	El humo de segunda mano también incrementa el riesgo
Du X et al. <sup>91</sup> , 2020	Caso-control	Mujeres evaluadas por lesiones cervicales 228 HSIL / 552 controles	Mayor probabilidad de lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres expuestas al humo	OR=1.57 (IC95 %:1.05–2.35); OR hasta 4.67 en alta exposición; OR=5.28 en combinación con HPV	Evidencia de efecto dosis-respuesta
Lee et al. <sup>76</sup> 2025	Cohorte retrospectiva	Mujeres japonesas seguidas longitudinalmente	Incremento del riesgo de cáncer cervical en fumadoras	HR elevado, HR 1.44 (ex-fumadoras), 1.51 (nuevas), 1.54 (fumadoras actuales) frente a nunca fumadoras	El riesgo persiste incluso en exfumadoras

Nagelhout G et al. <sup>4</sup> 2021	meta-análisis	45 estudios epidemiológicos internacionales	Estudios sobre El tabaquismo se asocia con mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical	RR global aumentado HR 1.44 (ex-fumadoras), 1.51 (nuevas), 1.54 (fumadoras actuales) frente a nunca fumadoras	Evidencia consistente entre múltiples estudios
Malevolti MC et al. <sup>75</sup> , 2023	Meta-análisis	Estudios sobre exposición al humo de tabaco	Incremento del riesgo de cáncer cervical en mujeres expuestas	Tabaquismo asociado a mayor riesgo de CIN: RR global $\approx$ 1.60 (IC95 % 1.48–1.73); asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ )	Incluye tabaquismo activo y pasivo
Zhao et al. <sup>42</sup> . 2023	Revisión sistemática	12 estudios de mujeres con infección por VPH	Asociación entre tabaquismo y anomalías citológicas cervicales	HR 1.33 para nuevas infecciones HPV; OR 1.55 para prevalencia HPV; HR 1.5 para incidencia HGCIN; PR 3.69 para prevalencia HGCIN	El tabaquismo agrava el impacto del VPH
White CM et al., <sup>6</sup> 2020	Estudio prospectivo	275 Mujeres	Incremento del riesgo de lesiones cervicales de alto grado	p16/Ki-67 positivo: OR = 1.678 (IC95 % 1.027–2.740); CIN2+ OR = 1.816 (IC95 % 1.107–2.977); CIN3+ OR = 2.453 (IC95 % 1.200–5.013)	Biomarcadores celulares se correlacionan con exposición al tabaco

**Nota:** OR (odds ratio); RR (riesgo relativo); HR (hazard ratio); PR (razón de prevalencia); IC95% (intervalo de confianza al 95%); VPH (virus del papiloma humano); HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado); CIN (neoplasia intraepitelial cervical).

## Resultados

Los estudios incluidos en esta revisión evaluaron la relación entre el tabaquismo y el riesgo de desarrollar alteraciones cervicales, citologías anormales y lesiones intraepiteliales cervicales. El estudio de caso-control llevado a cabo por Kayar I et al.<sup>84</sup>, que analizó una cohorte de 420 mujeres portadoras de VPH de alto riesgo, ofreció evidencia de mayor sinergia negativa en mujeres fumadoras en comparación con las no fumadoras. El análisis arrojó que el tabaquismo se asoció con una mayor persistencia de las lesiones, con un OR de 3,07 ( $p < 0,05$ ).

De manera similar, Tsima et al.<sup>79</sup> examinaron un grupo de 382 mujeres que eran parte de grupos indígenas en Botswana, a través de una investigación transversal. Se observó un aumento de la infección por VPH y de la citología cervical anormal en las mujeres que fuman, y se encontró una conexión estadísticamente significativa entre el tabaquismo y las alteraciones cervicales (AOR = 1.74; IC95%: 1.09–2.79).

En un estudio observacional con 4403 mujeres hispanas y no hispanas de entre 18 y 55 años, Ward KK et al.<sup>83</sup> se evaluó la relación directa entre la exposición al humo del tabaco y la presencia de citologías anormales. Los resultados demostraron que tanto el tabaquismo activo como la exposición al humo de segunda mano se asocian con mayor riesgo de alteraciones citológicas, reportándose un OR de 1.45 (IC95%: 1.03–2.04) para fumadoras activas y un OR de 1.70 (IC95%: 1.14–2.52) para pacientes femeninas expuestas al humo pasivo.

Por su parte, Du X et al.<sup>91</sup> realizaron un estudio de caso-control que incluyó 228 mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y 552 controles. Los resultados mostraron que las mujeres expuestas al humo del tabaco presentaban mayor probabilidad de desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado (OR = 1.57; IC95%: 1.05–2.35). Además, los autores reportaron un incremento del riesgo en casos de mayor exposición al tabaco, alcanzando OR de hasta 4.67, y un OR de 5.28 cuando la exposición al tabaco se combinaba con infección por VPH.

En cuanto a estudios longitudinales, Lee et al.<sup>76</sup>, realizaron una cohorte retrospectiva en mujeres japonesas, en la que se observó un incremento del riesgo de cáncer cervical en mujeres fumadoras en comparación con aquellas que nunca habían fumado. Los autores

reportaron valores elevados de riesgo relativo, con HR de 1.44 en exfumadoras, 1.51 en nuevas fumadoras y 1.54 en fumadoras actuales.

Asimismo, Nagelhout G et al.<sup>4</sup> realizaron un metaanálisis que incluyó 45 estudios epidemiológicos internacionales. Los resultados indicaron que el tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical, evidenciándose un incremento global del riesgo en comparación con mujeres no fumadoras.

De forma similar, Malevolti MC et al.<sup>75</sup> desarrollaron un metaanálisis centrado en la exposición al humo del tabaco y su vínculo con lesiones cervicales. Los hallazgos revelaron que el tabaquismo está relacionado con un riesgo más elevado de neoplasia intraepitelial cervical (CIN), con un riesgo relativo global cercano a 1.60 (IC95%: 1.48–1.73), lo cual muestra una asociación que es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Tanto la exposición pasiva como la activa al humo del tabaco se incluyeron en este análisis.

Por otra parte, Zhao et al.<sup>42</sup> realizaron una revisión sistemática que incluyó 12 estudios en mujeres con infección por VPH. Los resultados mostraron una asociación entre el tabaquismo y diversas alteraciones relacionadas con la infección viral, incluyendo mayor riesgo de nuevas infecciones por VPH (HR = 1.33), mayor prevalencia del virus (OR = 1.55) y mayor incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado (HR = 1.5).

Finalmente, White CM et al.<sup>(6)</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo en 275 mujeres para evaluar la relación entre la exposición al tabaco y la presencia de biomarcadores asociados con lesiones cervicales. Los resultados mostraron que la positividad para p16/Ki-67 se asoció con mayor exposición al tabaco (OR = 1.678; IC95 %: 1.027–2.740), así como con mayor riesgo de lesiones cervicales de alto grado, incluyendo CIN2+ (OR = 1.816; IC95 %: 1.107–2.977) y CIN3+ (OR = 2.453; IC95 %: 1.200–5.013).

La evidencia acumulada en general de los estudios revisados indica, que el tabaquismo actúa como un factor de riesgo elevado para trastornos en el cuello uterino, como son las citologías anormales, la infección por VPH y la aparición de lesiones intraepiteliales graves.

## **Discusión**

Al analizar los estudios incluidos, varios autores coincidieron en que las alteraciones citológicas más reportadas en las citologías cervicales correspondieron a ASC-US, LSIL y HSIL. En este sentido, Kayar et al.<sup>84</sup> en su estudio demostró una mayor persistencia de lesiones intraepiteliales cervicales con un OR de 3.07. Este resultado indica que el tabaquismo influye en la progresión como en la persistencia de estas lesiones, debido al efecto inmunosupresor y al daño celular que generan los compuestos carcinogénicos presentes en el tabaco.

De manera similar, Tsima et al.<sup>79</sup> encontró que las pacientes que fumaban tenían una incidencia más elevada de citologías positivas a malignidad e infección por VPH, con una correlación significativa de AOR = 1.74. Por lo que, ambos estudios establecen en que la exposición al humo del tabaco favorecer la permanencia del virus y ayudar a la evolución de alteraciones celulares por los compuestos que tiene el mismo.

Por otro lado, Ward KK et al.<sup>83</sup> evaluó no solo el tabaquismo activo, sino también la exposición al humo de segunda mano, encontrando que ambas situaciones estaban relacionadas con un incremento en la prevalencia de citología anormal.

El humo pasivo, en esta investigación, presentó una correlación algo más alta que el tabaquismo activo. Un incremento general del riesgo de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres expuestas al tabaco fue reportado en el metaanálisis de Malevolti MC et al.<sup>75</sup> donde se reportó un aumento global del riesgo de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres expuestas al tabaco. Estos hallazgos indican que la exposición al humo, aunque sea de manera indirecta, podría incidir en el desarrollo de alteraciones cervicales.

Asimismo, algunos estudios señalan que el tabaquismo podría potenciar el efecto de otros factores de riesgo. Du X et al.<sup>91</sup>, encontró que las mujeres expuestas al humo del tabaco tenían mayor probabilidad de presentar lesiones intraepiteliales de alto grado, especialmente cuando existía una exposición elevada o cuando se combinaba con infección por VPH.

De forma similar, Zhao et al.<sup>42</sup>, en su revisión sistemática, también encontró que el tabaquismo se relaciona con mayor prevalencia de infección por VPH y con mayor frecuencia de lesiones cervicales de alto grado. Estos resultados sugieren que el tabaco

podría actuar como un factor que favorece la progresión de la enfermedad cuando ya existe infección viral.

En cuanto a estudios de seguimiento, Lee et al.<sup>76</sup>, observó que el riesgo de cáncer cervical fue mayor en fumadoras actuales y también en exfumadoras en comparación con mujeres que nunca habían fumado. Esto podría indicar que los efectos del tabaco sobre el epitelio cervical pueden mantenerse incluso después de abandonar el hábito. En la misma línea, el metaanálisis de Nagelhout G et al.<sup>4</sup> que incluyó 45 estudios epidemiológicos, también encontró un aumento del riesgo de neoplasia intraepitelial cervical asociado al tabaquismo, lo que refuerza la consistencia de estos hallazgos en diferentes poblaciones.

Finalmente, White CM et al.,<sup>6</sup> analizó biomarcadores celulares asociados con lesiones de alto grado en el cuello uterino y descubrieron que las mujeres expuestas al tabaco presentaban más probabilidad de tener p16/Ki-67 positivo y un riesgo más alto de CIN2+ y CIN3+. Esta clase de evidencia ofrece una posible explicación biológica acerca de cómo el tabaquismo puede ayudar a que las lesiones cervicales se desarrollen y avancen.

Si bien la mayoría de la literatura demuestra una correlación positiva, es preciso tener en cuenta que hay disparidades en la forma del diseño de las investigaciones, las dimensiones de las muestras y los rasgos de las poblaciones. La magnitud de los resultados reportados puede verse afectada por estas variables. No obstante, al realizar una síntesis general se emerge una constante que indica que el tabaquismo, tanto activo como pasivo, podría estar vinculado a una tasa más elevada de sufrir lesiones cervicales y alteraciones citológicas.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- Las anomalías citológicas predominantes que aparecen en la bibliografía científica son las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y las células escamosas atípicas con significado indeterminado (ASC-US). Esto señala que el proceso de alteración celular es progresivo y puede pasar de ser leve a más grave si no se detecta y trata oportunamente. Se ha notado que el consumo de tabaco no solo está asociado con la aparición de lesiones cancerosas tempranas, sino también con variaciones morfológicas nucleares e inflamatorias crónicas. La variedad de alteraciones identificadas va desde atipias de células escamosas de significado incierto (ASC-US) hasta lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG), siendo estas últimas más prevalentes en pacientes con un alto índice de consumo de tabaco.
- La inducción de daño celular en el epitelio cervical es significativamente provocada por el consumo de tabaco, mediante diferentes procesos biológicos. El estudio de la evidencia científica señala que los compuestos carcinógenos del humo del tabaco pueden causar alteraciones en los mecanismos de reparación celular, modificaciones en la regulación del ciclo celular, estrés oxidativo y daño directo al ADN. Estos efectos contribuyen a que surjan anomalías citológicas. Asimismo, la exposición constante a los elementos tóxicos del tabaco debilita la respuesta inmunitaria local del epitelio de cuello uterino. Esto contribuye a que la infección por el VPH persista y que exista un mayor riesgo de que se desarrollen lesiones intraepiteliales más graves. Se ha demostrado que ciertos compuestos derivados del tabaco pueden acumularse en el moco cervical, incrementando así la exposición directa del tejido epitelial a agentes carcinógenos.

- La evidencia epidemiológica establece una relación inequívoca entre el hábito de fumar y el incremento en el riesgo de que se produzcan cambios alteraciones en el cuello uterino relacionados con la infección por el VPH. Lejos de ser una coincidencia, las pacientes fumadoras tienen una probabilidad mayor de presentar cambios a nivel celular que las no fumadoras, lo cual explica que el tabaquismo es un factor que contribuye a la aparición y evolución de lesiones en el cérvix. La literatura coincide en que el fumar está vinculado con la intensidad de la infección por VPH y la evolución de lesiones intraepiteliales, esto por a su efecto inmunosupresor y al efecto de las sustancias carcinógenas presentes en el humo del tabaco, las cuales afectar de forma directa el epitelio cervical. La exposición prolongada al tabaco eleva el riesgo de que las alteraciones celulares progresen de lesiones leves a formas más graves.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Malevolti M, Lugo A, Scala M, Gallus S, Gorini G, Lachi A, et al. Dose-risk relationships between cigarette smoking and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2023 Mar 10;32(2):171–83. doi:10.1097/CEJ.0000000000000773
2. Melo A, Montenegro S, Liempi S, Moreno S, de-La-Barra T, Guzmán P. Frecuencia de alteraciones citológicas cervicales y virus papiloma humano en una muestra de estudiantes universitarias en Temuco, Chile. *ev Chil Infectol*. 2019;36(4).
3. Paulina M, González A, Patiño P, Asesor L, Flórez H, En Histocitotecnología T. TABAQUISMO Y SU RELACION CON LAS ALTERACIONES CITOLÓGICAS [Internet]. Medellín; 2024 Jul [cited 2026 Apr 25]. Available from: <https://dspace.tdea.edu.co/server/api/core/bitstreams/571b1b06-a3c1-4371-94c8-dbe14bece773/content>
4. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, De Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy* [Internet]. 2021 [cited 2026 Jan 3];21(7):781–94. Available from: [https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14737140.2021.1888719?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14737140.2021.1888719?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) doi:10.1080/14737140.2021.1888719 PubMed PMID: 33663309.
5. Aguilar Bucheli D, Viteri Hinojosa AS, Henríquez Trujillo AR, Dávila Mora PG. Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020. *Metro Ciencia*. 2022 Jun 30;30(2):10–7. doi:10.47464/metrociencia/vol30/2/2022/10-17
6. World Health Organization. *Cáncer de cuello uterino*. 2025. p. 1–1.
7. Al Servicio Del Pueblo CE, De Enfermería C, Obtención LA, De DT. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO EN AMÉRICA LATINA [Internet]. [cited 2026 Jan 3]. Available from: <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/b9cc21c9-1af0-4dc0-ac8b-dd5d791cf43f/content>
8. Sotalin Nivelá E, Calvopiña JS, Castillo D, Llerena Gómez CA. Incidencia del cáncer de cuello uterino en mujeres adultas jóvenes: nivel de conocimientos para su prevención Incidence of Cervical Cancer in Young Adult Women: Level of

- Knowledge for its Prevention [Internet]. Available from: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1301>
9. García M. Correspondencia diagnóstica entre resultados cito-histológicos y lesiones precancerosas de cérvix [Internet]. Edu.ec. [citado el 27 de abril de 2026]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8672>
  10. Víquez Redondo KF, Araya Cascante RA, Hidalgo Solís MJ. Cáncer de cérvix: generalidades. *Revista Medica Sinergia*. 2022 Sep 1;7(9):e898. doi:10.31434/rms.v7i9.898
  11. Antonio J, Revuelta O, Hernández Hernández J, Académico C. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado de cáncer de cérvix en La Rioja [Internet]. [Rioja]: Universidad de la Rioja; 2022 [cited 2026 Jan 3]. Available from: <file:///C:/Users/PC/Downloads/Dialnet-PrevalenciaDelVirusDelPapilomaHumanoEnMujeresEntre-309197.pdf>
  12. Mayadev J, Lim J, Durbin-Johnson B, Valicenti R, Alvarez E. Smoking Decreases Survival in Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Radiation. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2018;41(3):295–301. doi:10.1097/COC.000000000000268 PubMed PMID: 26808259.
  13. González M, DECANO LA FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES Y DE LA SALUD Lic Nancy Rodríguez M DE, LA CARRERA DE ENFERMERÍA Lic Elsie Saavedra Alvarado D DE, ÁREA Lic Elena Pérez Pons D DE, Víctor Coronel Ortiz A. CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y PRÁCTICAS SOBRE EL EXAMEN DEL PAPANICOLAOU EN MUJERES DE 20 A 40 AÑOS. BARRIO 7 DE SEPTIEMBRE, CANTÓN LA LIBERTAD, 2022 [Internet]. UNIVERSIDAD ESTATAL PENÍNSULA DE SANTA ELENA; 2022 [cited 2026 Jan 6]. Available from: <https://repositorio.upse.edu.ec/server/api/core/bitstreams/d547bcee-6d12-440c-8748-71629866de7c/content>
  14. J.W. Sellors, R. Sankaranarayanan. Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer [Internet]. 2021 [cited 2026 Jan 4]. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. Available from: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=2>
  15. Mello V, Renee K, Sundstrom. Cervical Intraepithelial Neoplasia. *PubMed*. 2023 Aug 8;8:10–8.

16. Torous V. Challenging lesions in cervical cytology: The elusive HSIL. *Cytopathology*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 48–59. doi:10.1111/cyt.13303 PubMed PMID: 37706620.
17. Citorushtc. Alteraciones tisulares y celulares en citología ginecológica [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 11]. p. 5. Available from: <https://www.citorushtc.com/post/alteraciones-tisulares-y-celulares-en-citolog%C3%ADa-ginecol%C3%B3gica>
18. Canchanya Ordaya Jhosep Jherson, Pagador Nuñez Diego Antonio. Hallazgos cito-histológicos y su relación con la infección por VPH en mujeres atendidas en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Concepción 2022 [Tesis] [Internet]. [Huancayo]: Universidad Continental; 2022 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://repositorio.continental.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/5c3d6a21-cec2-4593-8dad-87607ce66984/content>
19. Instituto Bernabeu. Coilocitosis [Internet]. 2021 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.institutobernabeu.com/es/diccionario-ginecologico/coilocitosis/>
20. Citorushtc. Coilocitos: morfología, significado diagnóstico y rol en la infección por VPH [Internet]. 2025 Jul [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.citorushtc.com/post/coilocitos-morfolog%C3%ADa-significado-diagn%C3%B3stico-y-rol-en-la-infecci%C3%B3n-por-vph>
21. Universidad de Navarra. Disqueratosis [Internet]. 2023 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/disqueratosis>
22. CONSENSO INTERSOCIEDADES. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino Agosto 2015. *Revista Argentina de Radiología*. 2017 Apr 1;81(2):157–77. doi:10.1016/j.rard.2016.11.001
23. Eurocytology. Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (CIN siglas en inglés) Bookmark (0) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.eurocytology.eu/es/>
24. Paucar P. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS LABORATORIO CLÍNICO E HISTOTECNOLÓGICO. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR; 2019.
25. Reyes V. FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE OBSTETRICIA. 2018. Report.

26. Ulcova-Gallova Z. Immunological and physicochemical properties of cervical ovulatory mucus. *J Reprod Immunol.* 2024 Nov;86(2):115–21. doi:10.1016/j.jri.2010.07.002
27. histetim. Cervix [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2026 Feb 25]. Available from: <https://histetim.blogs.uv.es/cervix/>
28. Devins k, Lauren Schwartz MD. Pathology Outlines [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 6]. p. 5–22. Cervix normal histology. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixnormalhistology.html>
29. Castañeda-Martínez G. Cuello uterino. *REMUS - Revista Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora.* 2025 Sep 25;1. doi:10.59420/remus.14.2025.326
30. Ross M, Pawlina W, Rodolfo E, Maria E. Samar. Endocérvix. *Creative Education.* 2023;4(10).
31. Nazzal N O, Reinero C M, Abarzúa A, Liendo R, Palma C. PATOLOGIA PREINVASORA DEL CERVIX. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2021;68(3). doi:10.4067/S0717-75262003000300001
32. Peña M, Escribano Cobalea María, López González Elga. Repercusión de las lesiones precursoras del cáncer de cérvix relacionadas con el virus de papiloma humano en nuestra población. *Progresos de obstetricia y ginecología [Internet].* 2022 May 6 [cited 2026 Jan 12];65. Available from: <https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022/n4/01%20Repercusion%20de%20las%20lesiones.pdf>
33. Khieu K, Samantha L. Butler. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado del cuello uterino. In: *National library of medicine [Internet].* 2023 [cited 2026 Jan 13]. p. 2–18. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/?report=reader#\\_NBK430728\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/?report=reader#_NBK430728_pubdet_)
34. Eleutério Jr J, Cavalcante DIM, Maia GH, Eleutério RMN. Cancer of the uterine cervix: a narrative review. *Gynecol Pelvic Med.* 2024 Dec;7:33–33. doi:10.21037/gpm-24-37
35. Sánchez-Hernández J, García-Amaya C, Muñoz-Zurita G. Tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales. *Atención Familiar.* 2017 Jan;24(1):3–7. doi:10.1016/j.af.2017.01.002
36. Perkins R, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):547. doi:10.1001/jama.2023.13174

37. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660 PubMed PMID: 33538338.
38. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Cáncer de cuello uterino [Internet]. 2024 Mar. Report. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501?p=1>
39. Llanga J, Romo J, Sotomayor R, Barrionuevo K, Dávila M. Relación de Lesiones Cervicales: Factores Demográficos, Historia Reproductiva y Tamizaje [Internet]. Vol. 10. 2023 Jan [cited 2026 Jan 3];10(1):28–38. Available from: <https://www.bvs.hn/RCEUCS/pdf/RCEUCS10-1-2023-5.pdf>
40. Instituto Nacional del Ecuador. Píldoras anticonceptivas y el riesgo de cáncer [Internet]. 21AD. Report. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-pildoras-anticonceptivas>
41. Ginefem. La importancia de la citología para detectar de forma precoz el cáncer de cuello de útero - Ginefem [Internet]. 2020 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://ginefem.com/la-importancia-de-la-citologia-para-detectar-de-forma-precoz-el-cancer-de-cuello-de-utero/>
42. Zhao R, Sekar P, Bennis S, Kulasingam S. A. Una revisión sistemática de la asociación entre la exposición al tabaquismo y la anomalía de las células cervicales relacionada con el VPH entre mujeres que viven con el VIH: implicaciones para las estrategias de prevención. *Medicina anterior. Medicina anterior.* 2023;120(17).
43. Tasic D, Lazarevic I, Knezevic A, Tasic L, Pikula A, Perisic Z, et al. The impact of environmental and behavioural cofactors on the development of cervical disorders in HR-HPV-infected women in Serbia. *Epidemiol Infect.* 2018 Oct 20;146(13):1714–23. doi:10.1017/S0950268818001668
44. Swase TD, Fasogbon IV, Eseoghene IJ, Etukudo EM, Mbina SA, Joan C, et al. The impact of HPV/HIV co-infection on immunosuppression, HPV genotype, and cervical cancer biomarkers. *BMC Cancer.* 2025 Feb 5;25(1):202. doi:10.1186/s12885-025-13516-2

45. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de cérvix [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 18]. p. 1–6. Cáncer de cérvix. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=5>
46. Han F, Guo X ying, Jiang M xia, Xia N shao, Gu Y, Li S wei. Structural biology of the human papillomavirus. *Science Direct*. 2024 Nov 7;32(11):1877–92. doi:10.1016/j.str.2024.09.011 PubMed PMID: 39368462.
47. Kamal M. Pap Smear Collection and Preparation: Key Points. *Cytojournal*. 2022 Mar 29;19:24. doi:10.25259/CMAS\_03\_05\_2021
48. Anabela A, Lili B. Díaz, Gisela Coliva. Calidad de la toma exo-endocervical en la prevención del cáncer de cuello uterino. *SCielo*. 2019;77(6).
49. Kamal M. Pap Smear Collection and Preparation: Key Points. *CytoJournal* [Internet]. Scientific Scholar; 2022 [cited 2026 Jan 6]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9063692/> doi:10.25259/CMAS\_03\_05\_2021
50. Nacional Center of Medicine. Efectos preventivos y adversos de la detección del cáncer de cuello uterino - Detección del cáncer de cuello uterino - Biblioteca del NCBI. 2020.
51. Varela Martínez S. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Citología Cervical. Julio. 2005. Report.
52. Pinto-Blázquez J, Ursúa-Sarmiento I. Anatomía Patológica de la patología de tiroides y paratiroides. Sistema Bethesda del diagnóstico citológico de la patología de tiroides. *Revista ORL*. 2019 Oct 19;11(3):259–64. doi:10.14201/orl.21596
53. Cigna. Prueba de Papanicolaou\_ Clasificación de cambios celulares \_ Cigna. 2019.
54. Asociacion española de Ginecologia. Cáncer de Cervix [Internet]. 2021. Report. Available from: <https://aego.es/procesos-malignos/cancer-de-cervix/>
55. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD [Internet]. 2016 [cited 2026 Mar 11]. Report. Available from: <https://www.sergas.gal/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-2236-ga.pdf>
56. White CM, Bakhiet S, Bates M, Ruttle C, Pilkington LJ, Keegan H, et al. Exposure to tobacco smoke measured by urinary nicotine metabolites increases risk of p16/Ki-67 co-expression and high-grade cervical neoplasia in HPV positive

- women: A two year prospective study. *Cancer Epidemiol.* 2020 Oct 1;68. doi:10.1016/j.canep.2020.101793 PubMed PMID: 32841926.
57. Pino M, Torné A, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, et al. PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO [Internet]. 2022. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
  58. Mora M, De La Cuadra B, Boconzaca E, Montesdeoca M, Rodríguez C, Villama G, et al. Diagnóstico y tratamiento avanzado del cáncer de cérvix. *Revista Ecuatoriana de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud Pública.* 2025 Jan 5;9(28):53–63. doi:10.31790/inspilip.v9i27.718
  59. Pino M. Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar: AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. Coordinador: Torné A. Secretaria: del [Internet]. 2022. Report. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
  60. Vega-Montero W, Mercado-González A, Peralta-Cárdenas M. Comparison of vaccination protocols against the human papillomavirus in Ecuador and Latin America. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología;* 2023. p. 301–7. doi:10.24875/RECHOG.22000120
  61. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. *Vaccines.* MDPI; 2021. doi:10.3390/vaccines9121413
  62. Vaccine delibery. Types of HPV vaccines \_ Innovation Lab for Vaccine Delivery Research \_ Duke Kunshan University [Internet]. 2023 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://vaxlab.dukekunshan.edu.cn/en/evidence-db-expert/hpv-vaccine-policy-advocacy-evidence-repository/the-main-types-of-hpv-vaccines/>
  63. Parker J. Chemicals in Tobacco Products and Your Health. *StatPearls* [Internet] [Internet]. 2025. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/health-effects-tobacco-use/chemicals-tobacco-products-and-your-health>
  64. Paulina M, González A, Patiño P, Asesor L, Flórez H, En Histocitotecnología T. TABAQUISMO Y SU RELACION CON LAS ALTERACIONES CITOLÓGICAS Elaborado por. DSpace [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 18].

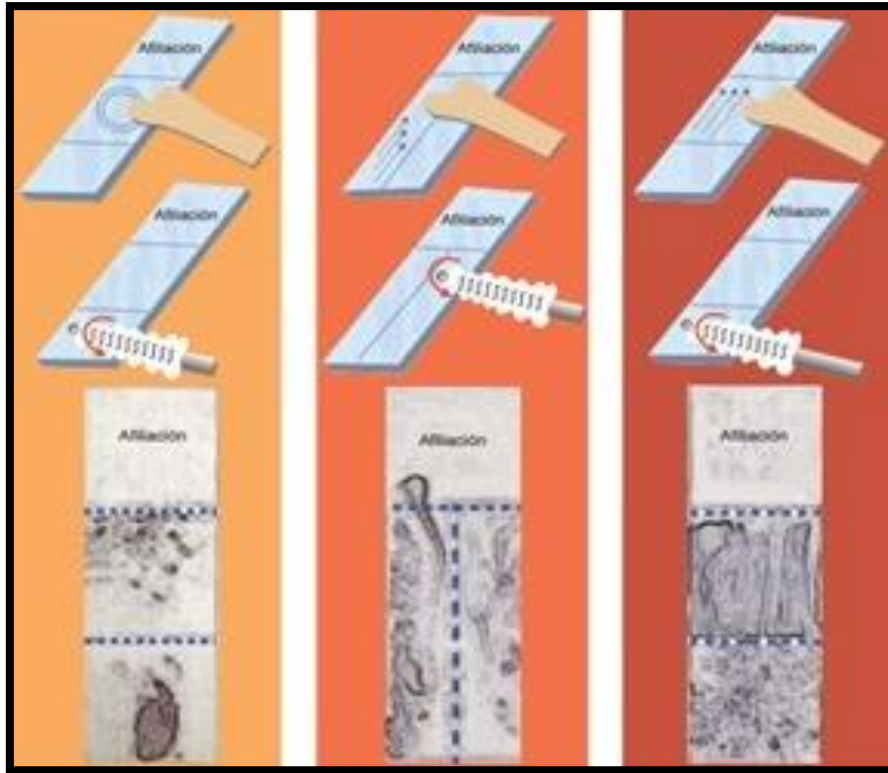
- Available from: <https://dspace.tdea.edu.co/server/api/core/bitstreams/571b1b06-a3c1-4371-94c8-dbe14bece773/content>
65. LEODAN GÓMEZ CALLE. VPH Y TABAQUISMO COMO FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CANCER DE CUELLO UTERINO [Internet]. [Medellin]: Tecnológico de Antioquia; 2021 [cited 2026 Jan 18]. Available from: <https://dspace.tdea.edu.co/server/api/core/bitstreams/286df854-0138-41b6-ab5c-657d8bb9222f/content>
  66. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Chemicals in Tobacco Products and Your Health [Internet]. EEUU; 2020. Report. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/health-effects-tobacco-use/chemicals-tobacco-products-and-your-health>
  67. Sánchez-Hernández JA, García-Amaya CV, Muñoz-Zurita G. Tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales. *Atención Familiar*. 2017 Jan;24(1):3–7. doi:10.1016/j.af.2017.01.002
  68. Sharma V, Mabood Khan M, Serajuddin M. Adverse effect of tobacco on gynecological disorders and risk of infection-knowledge and updates. *Toxin Reviews*. Taylor and Francis Ltd.; 2025. p. 1–14. doi:10.1080/15569543.2024.2409644
  69. Lara Brian. El estrés oxidativo que causa el tabaquismo [Internet]. 2023 [cited 2026 Mar 11]. p. 3–7. Available from: <https://www.bienestarcolsanitas.com/articulo/el-estres-oxidativo-que-causa-el-tabaquismo>
  70. Nersesyanyan A, Muradyan R, Kundi M, Fenech M, Bolognesi C, Knasmueller S. Smoking causes induction of micronuclei and other nuclear anomalies in cervical cells. *Int J Hyg Environ Health*. 2020 May;226:113492. doi:10.1016/j.ijheh.2020.113492
  71. Qiu F, Liang C, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8(1):268–84. doi:10.18632/oncotarget.13613 PubMed PMID: 27902485.
  72. Rivera G. F, Coghlan A. C, Zepeda F. G. Efecto del tabaco tradicional y de los cigarrillos electrónicos sobre la salud respiratoria de niños y adolescentes. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2024 Jun;40(2):110–7. doi:10.4067/s0717-73482024000200110

73. Hahad O, Kuntic M, Kuntic I, Daiber A, Münzel T. Tobacco smoking and vascular biology and function: evidence from human studies. *Pflugers Arch*. 2023 Jul 1;475(7):797–805. doi:10.1007/s00424-023-02805-z PubMed PMID: 36961561.
74. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, De Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(7).
75. Malevolti MC, Lugo A, Scala M, Gallus S, Gorini G, Lachi A, et al. Dose-risk relationships between cigarette smoking and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2023 Mar 10;32(2):171–83. doi:10.1097/CEJ.0000000000000773
76. Lee Y, et al. Changes in Smoking Patterns and Cervical Cancer Risk: Preventive Implications from a Nationwide Japanese Cohor. *Healthcare*. 2025;13.
77. Marcos T, Tarraga Marcos A, Juan Tárraga López REVISIÓN P, Jesús Davia Cantos M, Tarraga Marcos L, Juan Tárraga López P, et al. PATOLOGÍA ORGÁNICA ASOCIADA AL TABAQUISMO ORGANIC PATHOLOGY ASSOCIATED WITH SMOKING. 385–408. doi:10.19230/jonnpr.4801
78. Aguayo F, Muñoz JP, Perez-Dominguez F, Carrillo-Beltrán D, Oliva C, Calaf GM, et al. High-Risk Human Papillomavirus and Tobacco Smoke Interactions in Epithelial Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 6;12(8):2201. doi:10.3390/cancers12082201
79. Tsimba B, Motlathledi K, Sharma K, Rantshabeng P, Ndlovu A, Gaolathe T, et al. The association between smoking and cervical human papillomavirus infection among women from indigenous communities in western Botswana. *PLoS One*. 2024;19(6).
80. Siokos A, Siokou-Siova O, Tzafetas I. Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners. *Hell J Nucl Med*. 2019.
81. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci*. 2010 Sep 20;101(9):2065–73. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01642.x
82. Ma K, Li S, Wu S, Zhu J, Yang Y. Impact of smoking exposure on human papillomavirus clearance among Chinese women: A follow-up propensity score matching study. *Tob Induc Dis*. 2023 Mar 1;21(3). doi:10.18332/TID/161026

83. Ward K, Berenson A, Breitkopf C. Passive smoke exposure and abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanic population. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;204(3).
84. Kayar İ, Goc G, Cetin F, Birge Ö. Impact of Smoking on Cervical Histopathological Changes in High-Risk HPV-Positive Women: A Matched Case–Control Study. *Medicina (B Aires).* 2025 Jan 28;61(2):235. doi:10.3390/medicina61020235
85. Sotalin N. Incidencia del cáncer de cuello uterino en mujeres adultas jóvenes \_ nivel de conocimientos para su prevención \_ Sotalin Nivelá \_ Revista Finlay. *Revista de Enfermedades no Transmisibles.* 2023.
86. Carp C, Carp A, Gemanariu R, Marin M, Anton S, Elicona H, et al. Dynamics of Cervical Lesions After Excisional Treatment in Relation to HPV Genotypes and Cytological Findings. *J Clin Med.* 2026 Feb 1;15(3). doi:10.3390/jcm15031241
87. Ali M, Salman S, Issa R. The relation between active smoking and colposcopic and cytological findings in the cervix uteri. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2020 Jul 23;9(8):3179. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20203292
88. Ma K, Li S, Wu S, Zhu J, Yang Y. Impact of smoking exposure on human papillomavirus clearance among Chinese women: A follow-up propensity score matching study. *Tob Induc Dis.* 2023 Mar 20;21(March):1–11. doi:10.18332/tid/161026
89. Mark Z, Yu L, Castro L, Gao X, Rodriguez N, Sutton D, et al. Tobacco Smoke Condensate Induces Morphologic Changes in Human Papillomavirus-Positive Cervical Epithelial Cells Consistent with Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) with Activation of Receptor Tyrosine Kinases and Regulation of TGFB. *Int J Mol Sci.* 2024 May 1;25(9). doi:10.3390/ijms25094902 PubMed PMID: 38732119.
90. Zhao R, Sekar P, Bennis SL, Kulasingam S. A systematic review of the association between smoking exposure and HPV-related cervical cell abnormality among women living with HIV: Implications for prevention strategies. *Preventive Medicine.* Academic Press Inc.; 2023. doi:10.1016/j.ypmed.2023.107494 PubMed PMID: 37001607.
91. Du X, Li M, Zhou Y, Yang H, Isachenko V, Takagi T, et al. Evidencia del tabaquismo pasivo como factor de riesgo de lesión intraepitelial escamosa de alto grado: un estudio de casos y controles. *Toro Biol Pharm.* 2020;43(7).

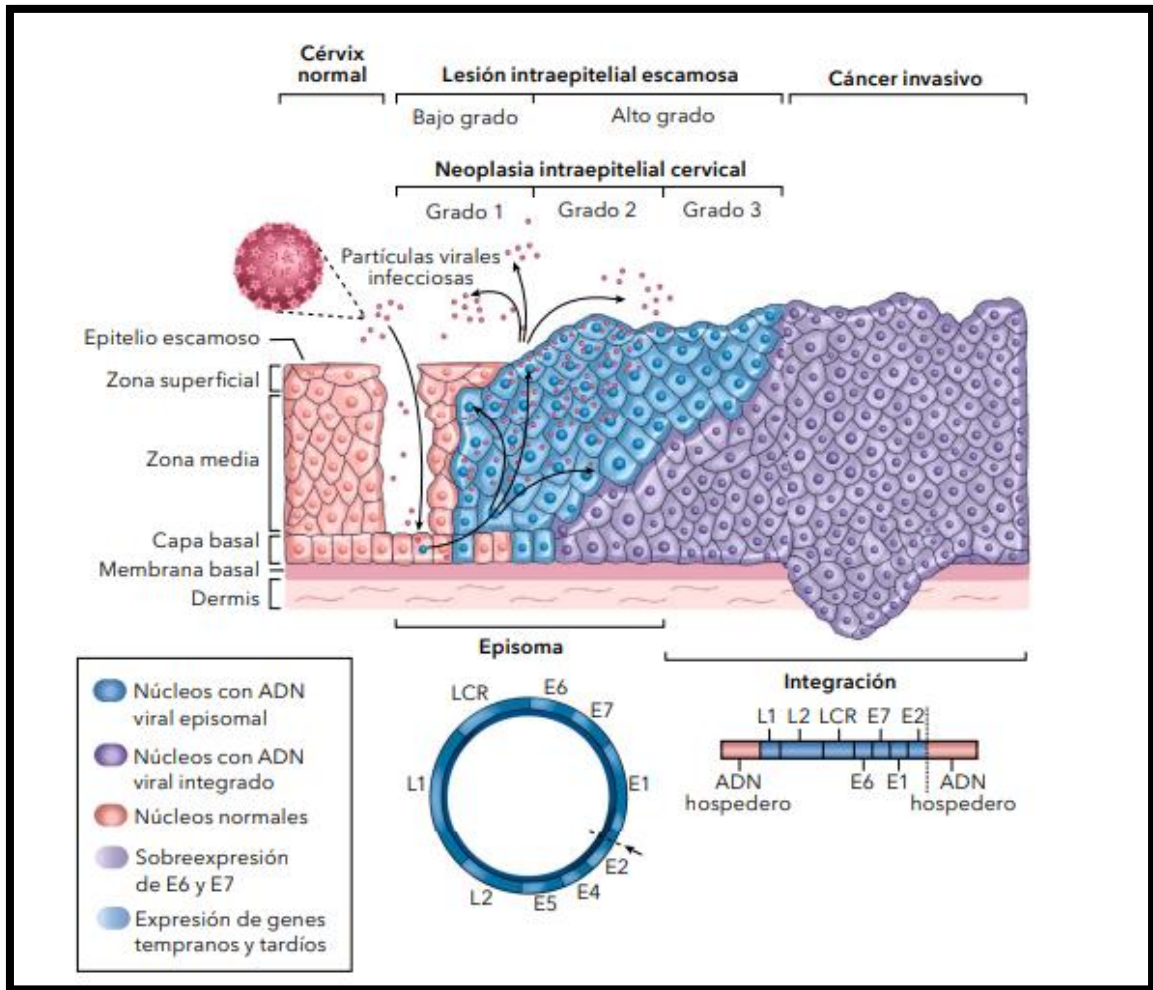
## **ANEXOS**

*Anexo 1. Métodos de dispersión del material exocervical sobre portaobjetos.*



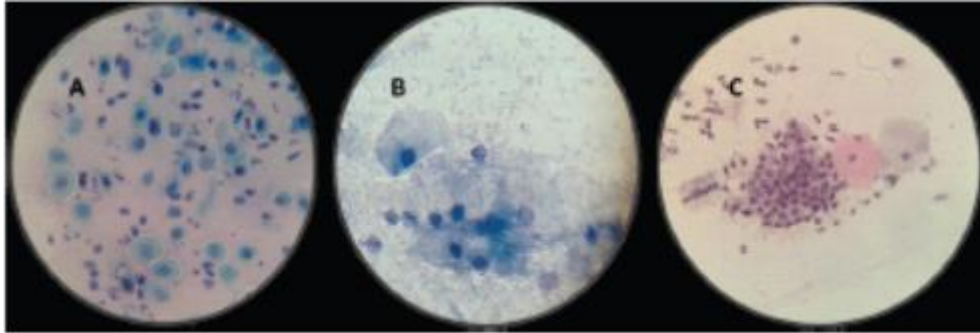
**Fuente:** <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/2953/html2953esp>

**Anexo 2:** *Proceso de infección del virus del papiloma humano y progresión de las lesiones cervicales.*



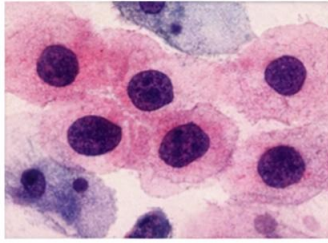
**Fuente:** <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2021/myl212b.pdf>

**Anexo 3:** Elementos celulares normales en citología cervical.

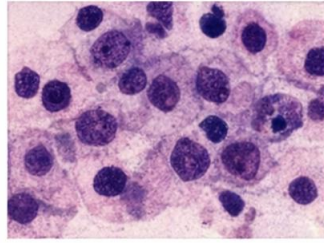


**Fuente:** [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322017000100008](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100008)

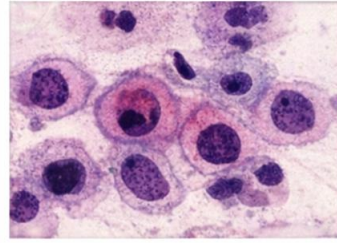
**Anexo 4:** Alteraciones celulares observadas en citología cervical



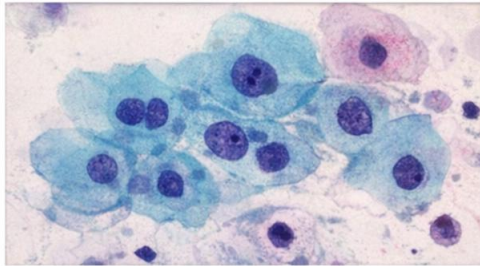
Hipercromasia



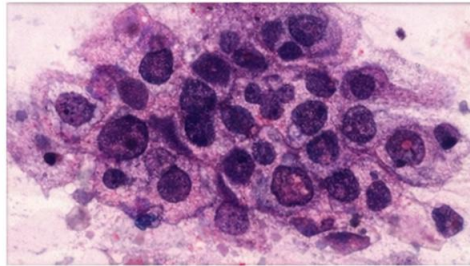
Pleomorfismo nuclear



Coilocitos (VPH)



LSIL (Lesión intraepitelial de bajo grado)

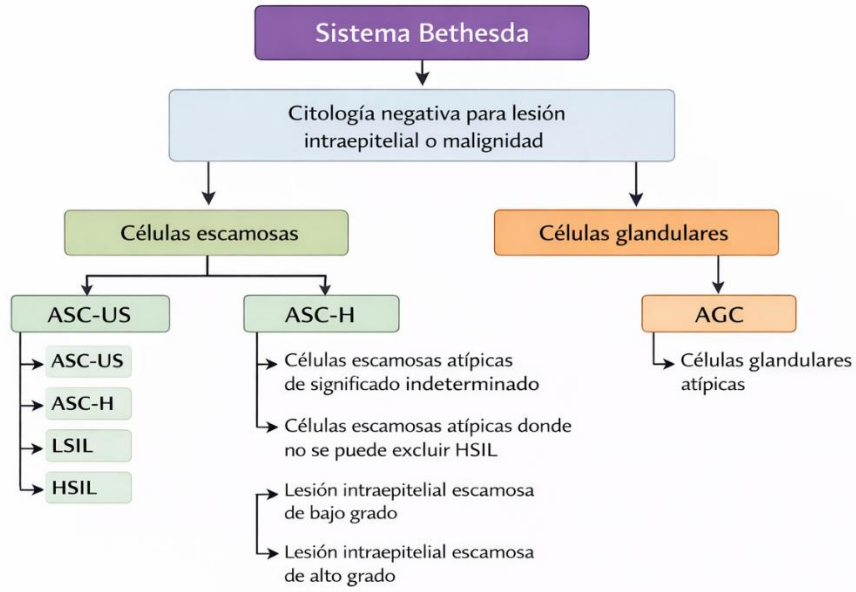


HSIL (Lesión intraepitelial de alto grado)

**Fuente:** [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S00487732201700010](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00487732201700010)

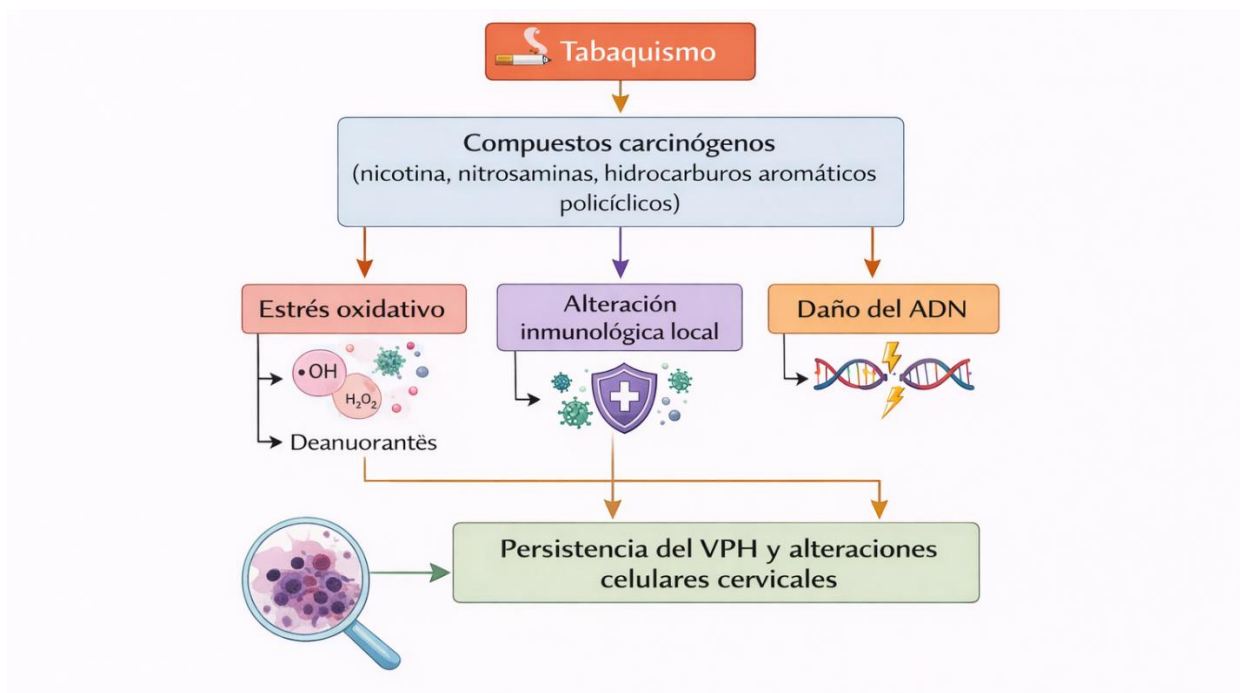
0008

**Anexo 5: Clasificación citológica según el sistema de Bethesda**



**Fuente:** Adaptado de Nayar R., Wilbur D. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.*

**Anexo 6:** Mecanismos biológicos del tabaquismo en el epitelio cervical



**Fuente:** Elaboración propia, adaptado de Aguayo F. et al. (2017) y Zhao et al. (2023).